اذا اردت ان ~~تشوه~~ تفهم الفارما شفوها.

Medicinal Chemistry

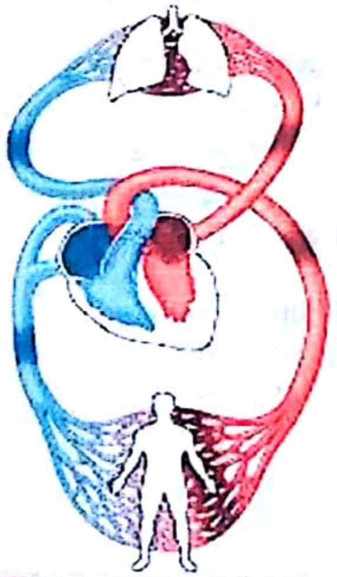
Ass Prof Mokhtar Al-Ghorafi

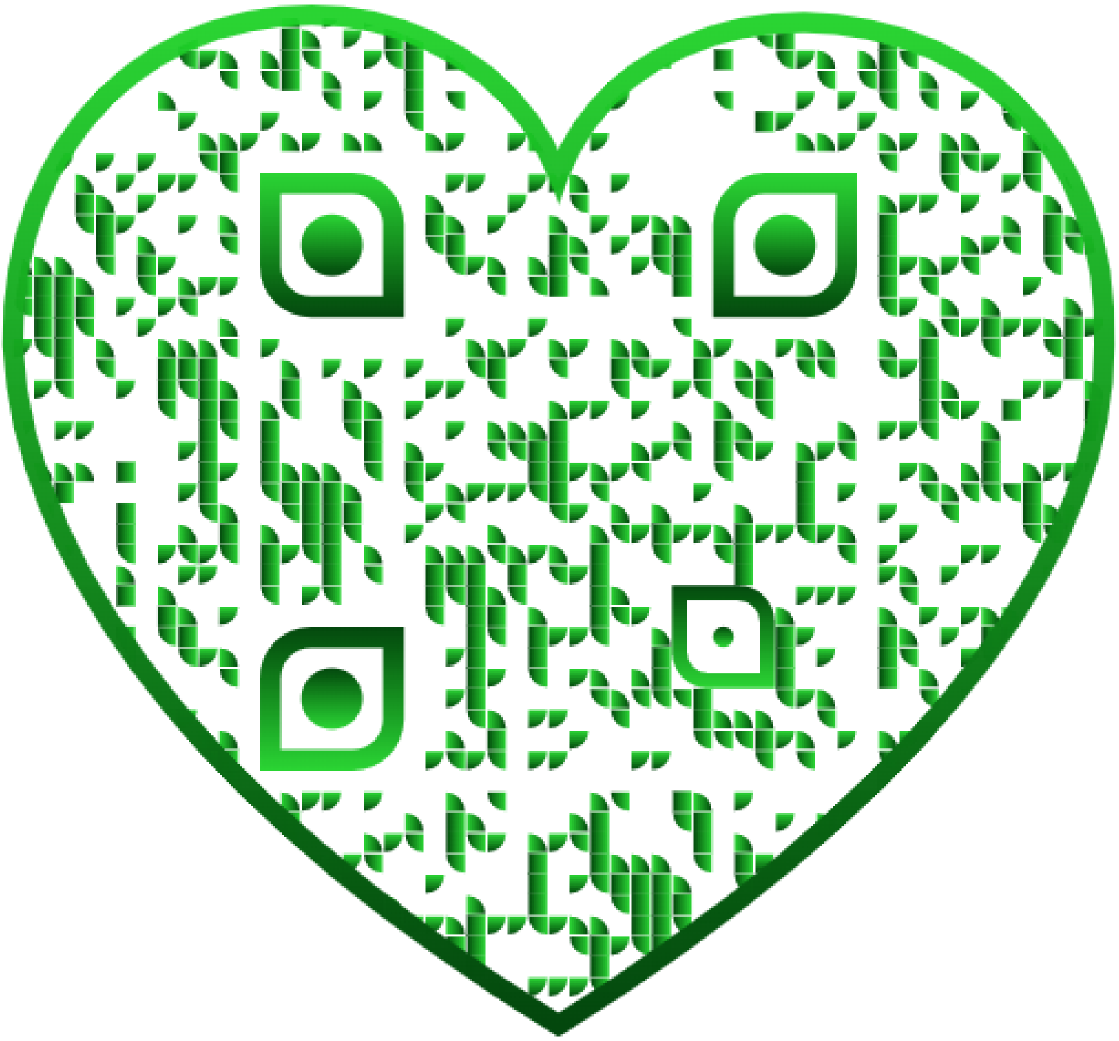
د. مختار الغرافي

Cardiovascular System [CVS Drugs]

Hypertension

Sustained elevation of systematic arterial blood pressure ≥ 120/80





بسم الله الرحمن الرحيم

آصيل عبدالجبار ريشان

كيمياء دوائية 2 ← Hypertension

الضغط مهم جداً الواحد يفهمه من أجل أهله ابوه وامه لانهم قادمين على ضغط مستقبلاً فانت رجاءً أفهمه ليس من اجل الامتحانات بل من أجل أسرتك اذا كنت تحبهم من ناحية تقسيم، قياس، اصرف الادوية متى اصرف متى ما أصرف متى أعطي علاجين ومتى اعطي أكثر من دواء وهكذا يكون انت تمام.

* تعريف الضغط ؟

ارتفاع بشكل مستمر.

Pressure:- Sustained elevation of systemic arterial blood pressure.

Normal → 120 → systolic (contreaction)
80 → Diastolic (relaxation)

* متى أعطي دواء الضغط ؟

اذا المريض دخل في stage 1

ما الذي تستفيد من ان الشخص عنده الضغط stage 1 أو stage 2 ؟

The Number of drug That we will prescribe.

تستفيد اذا كان المريض ضغطه stage 1 نعطي دواء واحد.
اذا كان " " stage 2 نعطي أكثر من دواء.

تستفيد صرف عدد الادوية لكل stage ؟

مثلاً اذا كان الشخص الضغط حقه stage1 هنا يستخدم دواء يكفي لكن بعد فترة نتيجة لضغوط الحياة قفز الضغط الى 180 هنا نضطر نجيب او نصرف أكثر من دواء اثنين، نعطيه 2 اذا ما نفعش نصرف ٣ ادوية اذا ما نفعش ممكن نعطي 14 ادوية لنفس الوقت

* تقسيم الhypertension حسب الGuideline القديم المطبق من عام 2004 الى 2017 :-

prehypertension	stage 1	stage 2
	140–159 هنا نعطي دواء واحد	>160–180 نعطي أكثر من دواء وقد تصل الى 14 ادوية.

RAF

تقسيم الhypertension حسب ال guideline الجديد ٢٠١٨م

Stage II	Stage I
140 – 180	130 – 139
نبدا بدواء واحد اذا منفعش نصرف دوائين اذا منفعش ٣ اذا منفعش نصرف 4 أدوية بوقت واحد. فيه برنامج index موجود في السوق play ظروري تحملوه، تدخل فيه معلومات الشخص العمر Age والضغط والكلوسترول، LDL، HDL يطلع لك نتيجة. ① اذا كان index فوق 10 اجباري عليك تاخذ دواء حتى اذا كان الضغط 130. ② اما اذا كان ال index اقل من 10 ما فيش داعي انك تاخذ الدواء.	في البروتكول الجديد حطو الضغط stage1 من 130 الى 139 نتيجة لحدوث ال angina و MI متى أصرف الدواء في هذا ال stage ؟ اذا كان الشخص عنده تاريخ عائلي مرضي او كان عنده أحد هذه ال risk factors ① Diabatic سكري ② cardiovascular Disease ③ Hyperlipidemia لكن اذا كان الشخص معندوش كل هذه الأعراض لا نصرف له علاج وانما نعمل له life style

حسب التقسيم القديم

$$\underset{Normal}{\frac{120}{80}} + \underset{prehypertension}{\boxed{\frac{20}{10}}} + \underset{stage1}{\frac{20}{10}} + \underset{stage2}{\frac{20}{10}}$$

* التدرج في ال stage ضيف 20 الى systolic و 10 الى ال Diastolic

حسب التقسيم الجديد

$$\frac{120}{80} + \underset{stage1}{\frac{20}{10}} + \underset{stage\ 2}{\frac{20}{10}}$$

* أدوية علاج الضغط حسب guidline القديم :-

1) A | ACEI , ARBS
2) B | B blocker
3) C | Calcium channel blocker
4) D | diuretic.

* نعالج الضغط بـ A,B,C,D اتحدى اي طبيب يخرج عن هذه الادوية في علاج الضغط.

* بينما في guidline الحديث حطو B أخر حاجة

A, C, D, B

B-blocker ضعيفة لاتستخدم في حالة HT وانما يستخدم في حالة Angina و MI وفي الفترة الدرقية يعني تصرف كمنظم في حالة Angina.

نصيحة لكم جمعو لكم معلومات من هنا ومن هناك حتى يصبح عندكم ثقافة علمية صحية لانه مجتمعنا والخر يحسين حق هذه الايام اي كلام.

* الHypotension غالباً يكون في الشباب أكثر ارتفاع يكون في Diastolic.

في بعض الاحيان يكون الضغط عند الشباب $\frac{150}{110}$ معنى ذلك ان Diastolic عالي فتلاحظ ان المريض يحس بالأعراض (دوار (دوخة) يحس ان أرجله ثقال ما يقدرش يتحرك)

* أما في كبار السن يكون الارتفاع في systolic.

* اذا ابوك ضغطة مرتفع لا تعطيه اسبرين لان شرب الاسبرين و الضغط مرتفع يسبب نزيف وبالتالي قد يموت.

* اذا الضغط مرتفع جداً قد يحصل high organ damage يحصل نزيف في الدماغ ونزيف في الشبكية وفشل كلوي.

* اذا الضغط منخفض جداً من المحتمل يحصل clot نتيجة لتراكم الدم.

تصلب الشرايين atherosclerosis يحدث نتيجة :-

معانا NO تعمل V.D تخلي جدار الشرايين elastic مرنة زي (المطاط) و بالتالي لا يسمح باي ترسيب على جدار الشرايين ، لكن لما يقل Natric oxide (No) يحصل ان ال[illegible] elasticity حق ال arterial تقل فيجي الكولسترول (LDL) يترسب و بالتالي يصبح الشريان rigid صلب ويحصل تضيق ويدخل المريض في Angina و MI موت.

$\downarrow$ NO → $\downarrow$ elasticity → $\uparrow$ lipid → $\uparrow$ atherosclerosis → Angina → MI → Death

* سبحان الله يقلك يوجد مورفين في اجسامنا اذا اردت ان تعزز من المورفين الذي خلقه رب العالمين في الدماغ وال GABA واردت تنشط المورفين امشي الحركة تمام.

* سبحان الله تقول الدراسات ان المرأة أكثر قوة بيولوجياً من الرجل أما فسيولوجياً الرجل اقوى منها صحيح الاعمار بيد الله سبحانه وتعالى ولذلك عوضها الله بحياة حلوة. وأيضا يقلك اذا عاش الرجل مع المرأة ٣٠ سنة ثم توفيت المرأة قبله يعيش الرجل في حالة نفسية صعبة جداً.

* اما اذا توفي الرجل قبل المرأة فالمرأة يطول عمرها شوفوا على بياعات.

* اذا الشخص نقص من وزنه ١٠ كجم ينقص الضغط من 5- 10
* لو نقص الصوديوم ينقص الضغط من ٢-٨

من المسؤول عن تنظيم الضغط في أجسامنا ؟

1) RAAS (Remin- angiotensin- aldosteron system)
2) Autonomic (sympa-para)
3) Hormons
4) NO (endothelium)

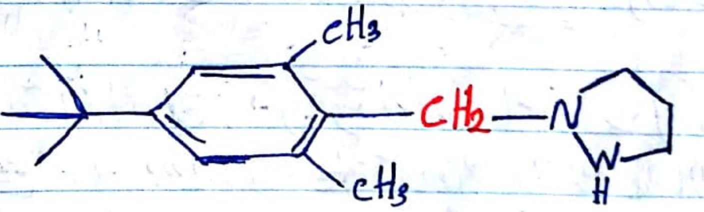
* الأدوية ال central لا يستخدم منها غير دواء واحد α-methyl-Dopa

س ماهي القواعد او SAR لتصميم الدواء : "مهم جداً"

① ان يكون lipophilic على شان يدخل الى الدماغ (مهم)
② ان يكون Ionic, hydrogen bond, Vander band, agonist
③ أن يكون الدواء Non-coplaners غير مسطح الحلقة الاولى ليس بمستوى الحلقة الثانية
اذا طلع Coplaner مسطح لن يطبق في المستقبل.
* اذا زادت ال polarity لا يدخل الدواء الى الدماغ.

inhibition
α_2—agonist موجودة presynaptic لما أعمل لها تنشيط يحصل تثبيط
← تنشيطها يعمل تثبيط Nor Dopa وبالتالي يقل الضغط.

عندما اضافوا CH_2 الى التركيب أو SAR حق α_2-agonist تحول الدواء ال α_1 agonist وبالتالي
رفع الضغط لذلك أستخدموه Nasal decongestion مزيل لاحتقان الانف اسمه OTrivin



Xglometazoline α_1 agonist
(otrivin)

α_1 agonist ← ترفع الضغط لان موقعها post synaptic
α_2- agonist ← تنقص الضغط لان موقعها // presynaptic.

[i]Centrally acting sympatholytics
[Centrally acting α_2-agonists]

M.O.A:

Stimulation of presynaptic α_2-receptors → ↓ sympathetic flow of NE, E from the brain → ↓ B.P.

SAR

At least one ortho lipophilic substituent:

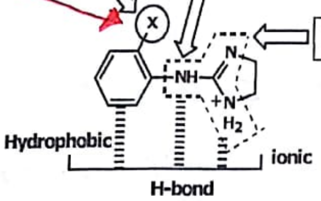
1. Increase lipophilicity and activity—> increase CNS penetration.
2. Make the two rings non-coplanner.

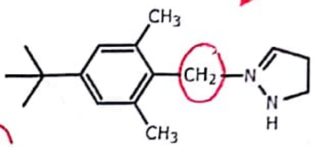
if become CH_2 the drug become alpha-1 agonist —> Sympathomimetic

(Reverse its action)

Guanidine is essential [cyclic or opened]

لما غيروا NH الى CH_2 تحول الدواء من α_2-agonist الى α_1-agonist.





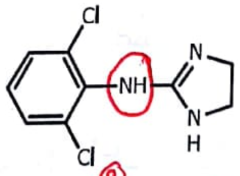
Xylometazoline [otrivin] α_1 agonist

Nasal decongestion لعلاج الاحتقان يستخدم من ٣-14 أيام

[a] Cyclic Guanidine [2-aryl amino Imidazoline]

Clonidine [Catapress®] α_2-agonist

سحب من العالم كله عفا عليه الزمن.



[used for ① hypertension, ② glaucoma, ③ migraine] α_2

④ withdrawal of Alcohol

كان سابقا يستخدم.

كان استخدامه ضعيف سابقاً لأنه يعمل آثار جانبية شديدة لذلك لم يعد يستخدم حالياً

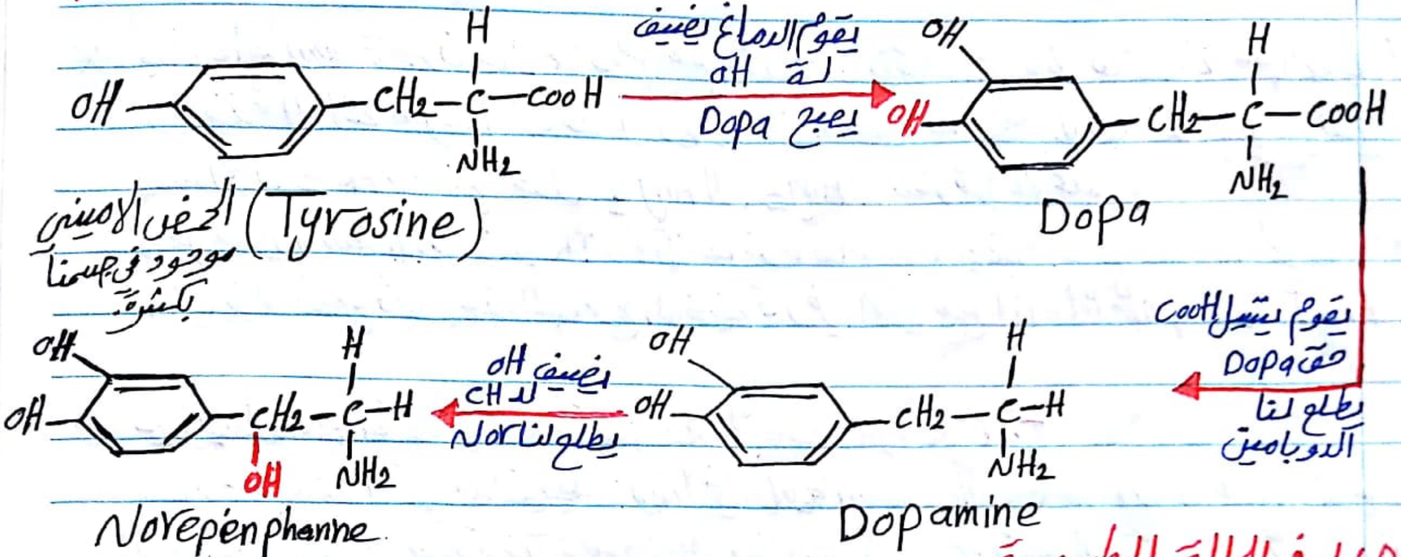
α-methyl dopa أهم دواء لعلاج ضغط الحوامل يشتغل على α2 agonist.

هو يشبه Dopamine لكن يشتغل على α2 agonist.

لماذا α-methyl dopa يدخل الى الدماغ برغم انه polar ؟

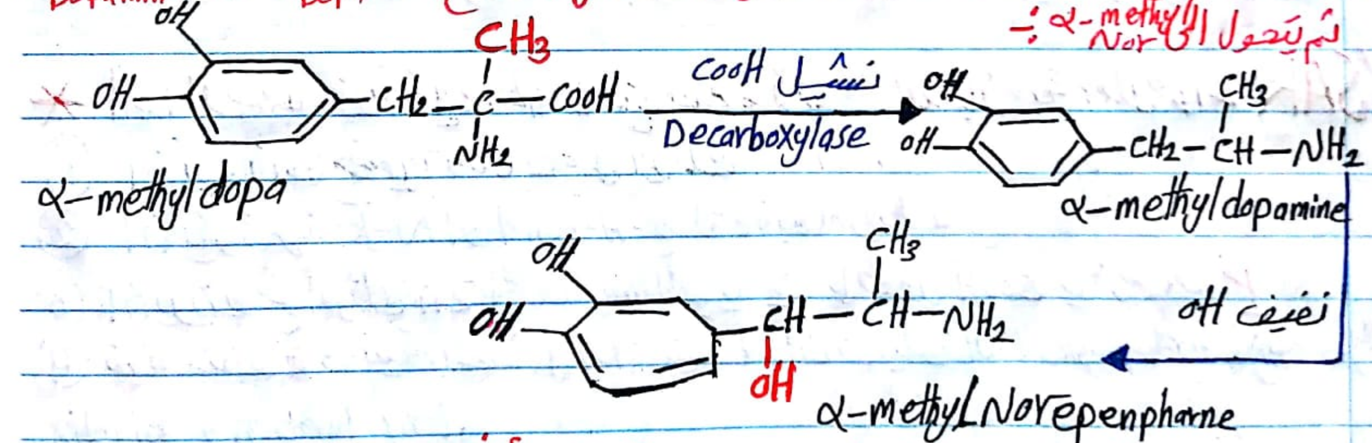
يشبه حاجة خلقها رب العالمين يشبه الحمض الاميني Tyrosin.

* الآلية تصنيع ال Dopa Dopamine و Nor من الحمض الاميني Tyrosine في الدماغ


OH
H
CH_2
C
COOH
NH_2
الحمض الاميني (Tyrosine)
موجود في جسمنا بكثرة.
يقوم الدماغ يضيف له OH
يصبح Dopa
Dopa
يقوم يشيل COOH حق Dopa
يطلع لنا الدوبامين
Dopamine
نضيف OH لـ CH
يطلع لنا Nor
Norepenphanne

هذا في الحالة الطبيعية

* الآن الآلية تبع الدواء احنا خدعنا الدماغ حينالة CH_3 methyl اصبح اسمه α-methyl Dopa يتحول الى α-methyl Dopamin ثم يتحول الى α-methyl Nor :-


OH
OH
CH_3
CH_2
C
COOH
NH_2
α-methyl dopa
نشيل COOH
Decarboxylase
CH
NH_2
α-methyl dopamine
نضيف OH
α-methyl Norepenphanne

الآلية Mechanism اذن الدواء الذي جبتة انت أشتغل حاجتين :-

① α-methyl Nor تشتغل α2-agonist تنقص الضغط

② اصبح الدواء competitive inhibitors لـ NE/α-methyl Dopa بدل ما كان الدماغ يصنع Nor Dopa شغلناه يصنع α-methyl Nor α-methyl Dopa
فيحصل لل Nor نقص وبالتالي يقل الضغط.

مهم في الامتحان

1) α2-agonist → ↓NE by direct.

2) competitive inhibitor of NE, dopa by indirect.

RAF

α-Methyldopa (Aldomet®)

	Methyldopa has a dual mechanism of action
Mechanism of action	1) It passes BBB and converting into α-Methyl-norepinephrine (false transmitter) by dopamine beta-hydroxylase (DBH) enzyme → The false transmitter is central α_2-agonist → decrease sympathetic out flow → decreases NE → decrease BP. 2) It is a competitive inhibitor of dopa decarboxylase enzyme → which converts L-dopa into dopamine. (Dopamine is a precursor for norepinephrine and subsequently epinephrine).
Uses	- Hypertension in pregnancy.

مهم

الآلية

MOA = 1) α_2-agonist → ↓NE by direct ↓ B.P

2) as competitive inhibitors of NE, dopa by indirect

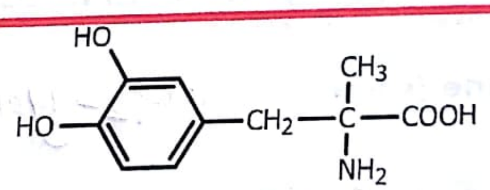
الأعراض الجانبية

Side effects : ① hypotension

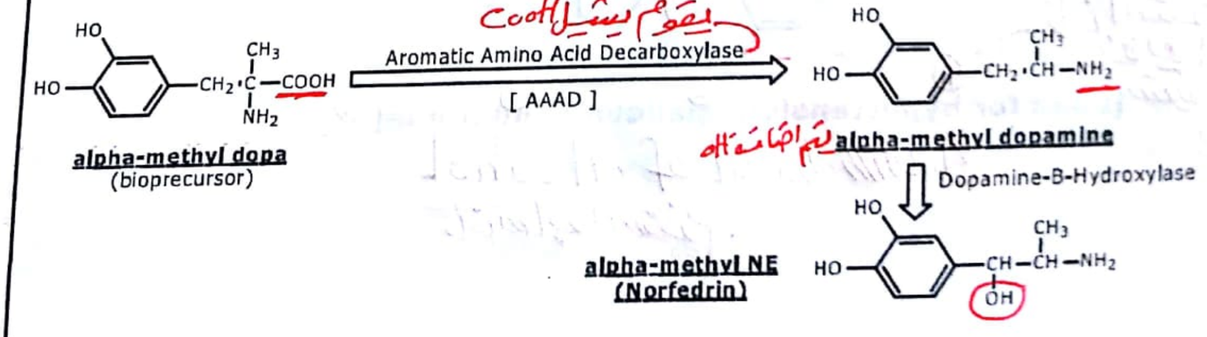
2) depression due to ↓ Dopa and ↓ Nor

3) ↑ prolactin due to ↓ Dopamine.

[b] α-methyl dopa [Aldomet®]



M.OA:


يقوم بشيل COOH
Aromatic Amino Acid Decarboxylase
[AAAD]
alpha-methyl dopa
(bioprecursor)
يتم اضافة OH
alpha-methyl dopamine
Dopamine-B-Hydroxylase
alpha-methyl NE
(Norfedrin)

Used in hypertension especially:high renin, pregnancy

RAAS → Renin angiotensin aldosterone system هو نظام موجود بشكل طبيعي في جسمك ينظم الضغط فالجرعة التي نعطيها هي لتوقيف الزائد وليس الكل.

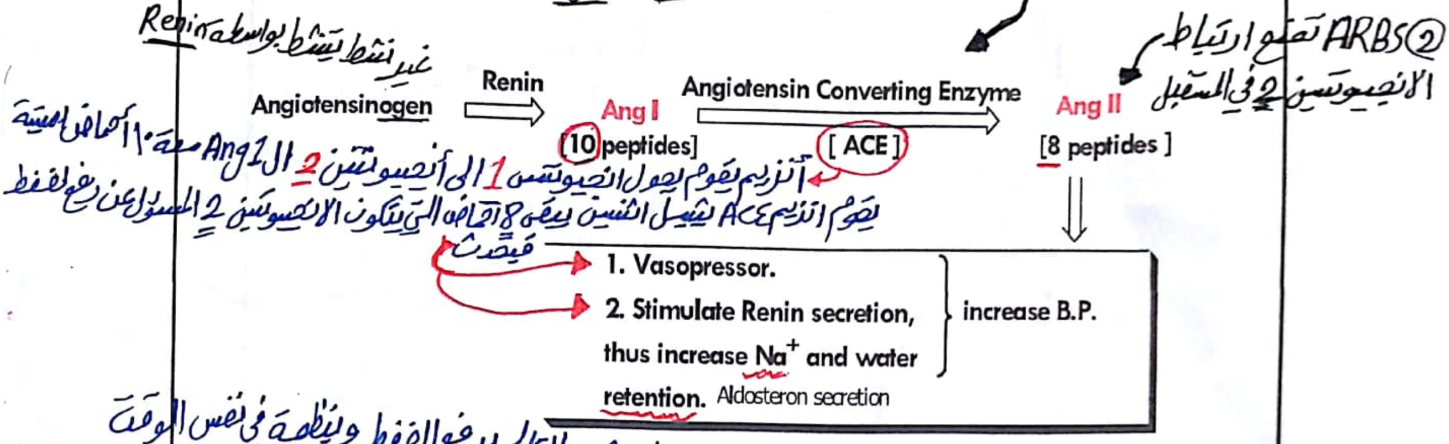
* متى ينشط RAAS؟ في حالة لما يكون هناك مشكلة في القلب في الفشل القلبي تقل التروية بالدم الى الكلى فيه معانا قاعدة تقول عندما تعطش الكلية تبيعك من اجل تنقذك. أيضا ينشط RAAS في الحالة الاسهالات الكوليرا تعمل نقص في السوائل وبالتالي يقوم يشغل نظام RAAS تلقائي من اجل يحاول يعوض النقص وبالتالي يرتفع الضغط في الكلى.

3.Angiotensin Antagonists

Mixed vasodilator

معانا عائلتين لضغط:- ① ACEI توقف ACE تمنع تحويل A1 الى Ang2 .

② ARBS تمنع ارتباط الانجيوتنسين 2 في المستقبل



غير نشط تنشط بواسطة Renin

Angiotensinogen → Renin → Ang I [10 peptides] → Angiotensin Converting Enzyme [ACE] → Ang II [8 peptides]

آنزيم يقوم يحول انجيوتنسن 1 الى أنجيوتنسن 2 ال Ang1 فيه ١٠ أحماض امينية

يقوم انزيم ACE يشيل اثنين يبقى 8 احماض التي تتكون الانجيوتنسين 2 المسؤول عن رفع الضغط

فيحدث

1. Vasopressor.
2. Stimulate Renin secretion, thus increase Na^+ and water retention. Aldosteron secretion

} increase B.P.

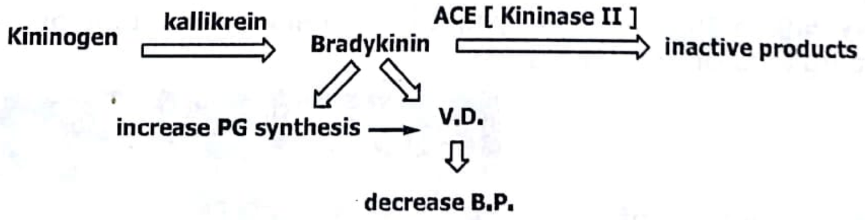
* انزيم الACE له وظيفتين بـ:- ① يعمل يحول A1 الى A2 وبالتالي يرفع الضغط وينظمه في نفس الوقت
② يعمل تكسير لل bradykinins

الآن لما نعطي ACEI نعالج الضغط يقوم يوقف ACE ولما يتوقف ACE يرتفع البراديكينين يقوم يزود من البروستاجلاندين وبالتالي يعمل irritation فيحصل عند الشخص سعال جاف Dry cough كح كح.

الحل ← اذا شفت الشخص يستعمل عائلة ACEI وحصل عنده سعال جاف تغير الى ARBS التي لا تعمل سعال جاف

Angiotensine Converting Enzyme(ACE) inhibitors

Major side effects: *dry cough* [due to ↑ bradykinins] → so, contraindicated in asthmatic patients.



Kininogen → kallikrein → Bradykinin → ACE [Kininase II] → inactive products

Bradykinin → increase PG synthesis → V.D.

Bradykinin → V.D. → decrease B.P.

الشخص لما يطلع وعنده شهادة
ومافيش عنده علم والله هنا يعتبر كارثة
على المجتمع.

أول دواء طلعوه لضغط من سم الثعابين.

لما يعضك ثعبان يحصل لك هبوط وكذلك دوخة ايضا بشكل عام سم الثعبان يوقف ACE ولما يوقف ACE يعني ينقص الضغط لكن ينقص الضغط بجرعات كبيرة يعني يحصل sever hypotension قد يصل الى 60 و30 وبالتالي يموت الشخص.

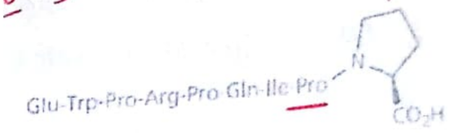
* جاء عالم أسمه جون قال مادام سم الثعابين ينقص الضغط قام أخذ سم الثعبان وأخذه الى المختبر عمل له فصل ووجد ان السبب داخل سم الثعبان Peptid بروتين يمسك ب ACE ويمنع التحول Ang 1 الى Ang 2 . شوفوا على علم !
قاموا صوروا سم الثعبان ب IR و Inf شافوه ماسك ببعض المجموعات الوظيفية ماسك
اذن قالوا نصنع نفس هذه المجاميع الوظيفية وفي الاخير طلع لنا عائلة prit ← ACEI

* عيوب ACEI أنها مع الاستخدام الطويل تعمل Dry cough :-
لما وقفنا ACE نقص الضغط ايضا في حاجة اسمها Bradykinin هذه أصلها بيكسرها ACE الى inactive فانت لما وقفت ACE حق الضغط يتوقف ال ACE نفس الوقت الذي كان يكسر البراديكينين البراديكينين فيرتفع) ويزداد البروستجلاندين فيصاب الشخص بسعال جاف كح كح.
اذا الشخص يستخدم ACE نغير الى ARBs مش كل الناس يحصل عندهم سعال جاف يحصل بعد فترة

* اذا اردت ان تصنع دواء يعالج الضغط زي سم الثعبان فيه معاك قواعد SAR
مهم
في الامتحان

① ان يكون حامضي COO^- يعمل ايونك.
② ان يكون N-Teriary او H-bond مع حلقة فيها مرتبطة.
③ ان يرتبط مع الزنك Zn^{++} اي حاجة سالب يا S يا حمض COOH يا فوسفات P.
④ فيه منطقة فاضية بالمستقبل اذا عبيتها حلقات يكون الدواء High Hydrophobics Highe binding و long duration.
⑤ المسافة حدودها من 2 الى 3 كربونات.

هذا هوة الراس التركيبي للبروتين الموجود في سم الثعبان.


Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro
N
CO_2H

Teprotide; IC_{50} 0.9 μM

- Structure of one of the peptides from the venom that inhibits ACE اسم الثعبان

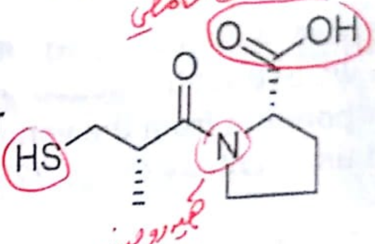
- Marketed as Teprotide®
- Limited in use due to lack of oral activity

Many Steps

First orally effective ACE inhibitor

Captopril, Capoten®

(-) حامضي



ترتبط بـ Zn^+

هيدروجين bond

SAR

So, the requirements for the ACE inhibitor (SAR)drug is :

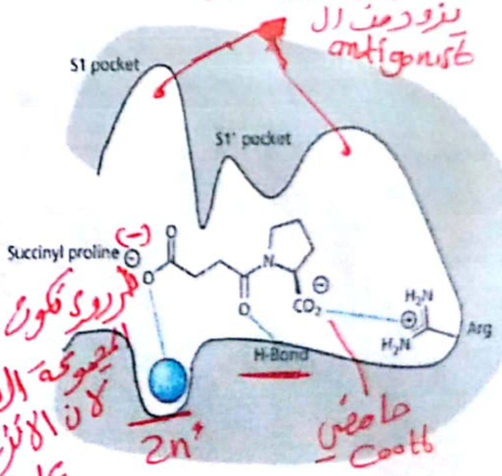
1.Contain anionic site [COO^-]

2.Contain H-bond forming group [C=O]

3.Contain SH, COO^- or phosphinate group to react with Zn^{++}.

4.Contain hydrophobic moiety [if methyl as in captopril

مناطق فاضية وافل المستقبل اذا كبرت فيها كربونات يزود من ال antigonist


S1 pocket
S1' pocket
Succinyl proline
O
O
N
O
CO_2
H_2N
H_2N
Arg
H-Bond

(-)

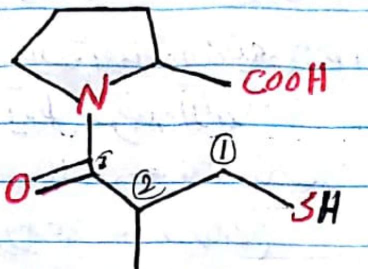
ضروري تكون المجموعة الطرفية سالبة لأن الانزيم يحتوي على الزنك موجب (+)

Zn^+

حامضي
$- COOH$

captopril

هذا أول دواء كابتوبريل يشبه سم الثعبان
اول شركة صنعته هي شركة ليو



captopril

موصفات الدواء

① حامضي COOH
② H-bond
③ Thiol ← SH
④ المسافة مابين S و N ٣ كربونات
⑤ تركيزه في السوق 20 و40mg.

* دواء الكابتوبريل فيه كبريت S والكبريت لها عيوب واثار جانبية :-

① metalic taste طعم معدني
② allergy ← skin rash تحسس
③ drug interaction with food
④ يعطى ٣ مرات باليوم بسبب poor pharmacokinetics لانه polar
⑤ يحصل له excretion سريع. (يعطى في حالة الطوارئ.)

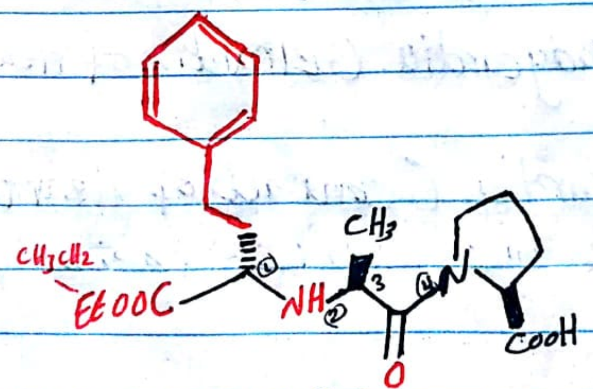
* المسؤول عن السعال الجاف هو الشكل وليس الكبريت S

هذه الاسئلة في امتحان مزاولة المهنة.

* جاءت شركة قالت مادام SH تعمل مشاكل نحط مكانها حمض COOH وبالتالي ماراح تعمل حساسية ولا طعم معدني ولا تداخل مع الاكل. اسم الدواء Enalapril.

مواصفات الدواء

① حامضي COOH
② فيه حلقة lipophilic
③ high effective high binding
④ prodrug
⑤ Given once a day. single
⑥ تركيزه في السوق (2,5 / 5, 10, 20mg)

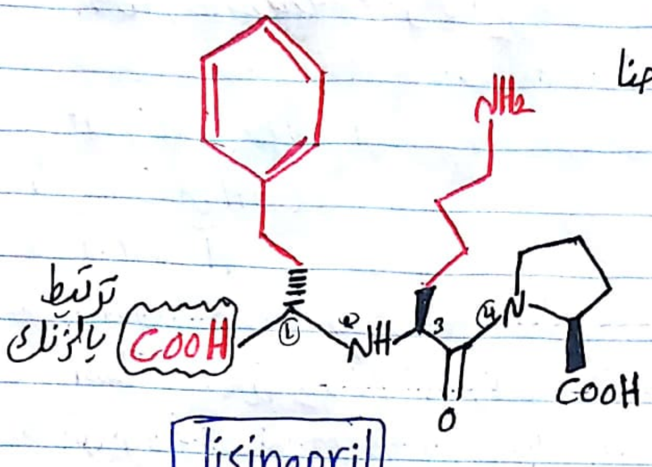


Enalaprilate

← لا يعطى Enalapril لمرضى الكبد لانه prodrug يتعب الكبد

KAF

③ جابت شركة أخذت ال enalapril وأضافت له ٣ كربونات مع أمين NH_2 طلعلنا ال Lisinopril.



lisinopril

موصفات الدواء

① معه 2 كربوكسي ($COOH$) واحدة أصل والثانية ضفناها أحنا

② Not prodrug يعطى لمرضى الكبد

③ المسافة ما بين N و $COOH$ ← 4 كربونات.

④ تركيزه في السوق (2.5, 5, 10, 20 mg)

في الامتحان حول الاينوبريل الى ليزنوبريل
زود فقط 4 كربونات مع NH_2

---

④ خلطات ادوية الضغط؟

① A + D (A: الضغط ACEI — D: مدر البول)

- Enalapril + Hydrochlorothiazide. الاكثر شيوعاً
- lisinopril + Hydrochlorothiazide.

① مثل (Cipril H) ② Angotic ③ Angiozide

② A+B (B: B-blocker)

③ B+D (D: مدر)

④ A+C (A: ACEI — C: ccb)

⑤ C+D

lisinopril يعمل ← hyperKalemia

لذلك يخلط مع Hydrochlorothiazide لأنه يعمل hypoKalemia.

1) HyperKalemia $\xrightarrow{\text{يعمل}}$ bradycardia. (relexation of Heart)

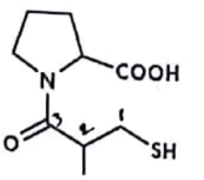
2) HypoKalemia $\xrightarrow{\text{يعمل}}$ Tachycardia. (contraet of Heart)

Thiol

- العيب الكبير للكابتوبريل هو وجود الكبريت (-SH)
- بينما المسؤول عن السعال الجاف هو الشكل نفسة وليس في الكبريت.

Captopril [Capoten®]

1st Generation



1) COOH
2) H-bond
3) Thiol SH
4) distance b/w N, S → 3 Carbons

1'-[(2S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropionyl]-L-proline

- The prototype of ACE I → used for severe essential & reno-vascular hypertension.

Disadvantages:

Thiol containing produces 1) Skin rash, 2) dry cough, 3) metallic taste and 4) poor pharmacoKinetics(2-3 times daily), others are given just once or twice daily

to find an ACE inhibitor that was as potent as captopril, but which lacked the thiol group. This meant re-introducing the carboxylate group as the zinc ligand.

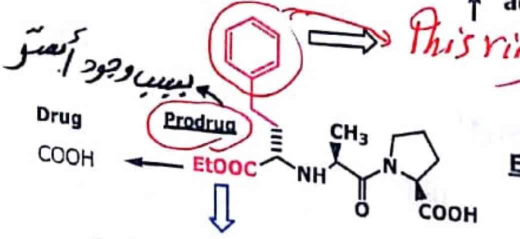
2nd Generation [with COOH group]

Enalapril [Ezapril®]

highly lipophilic, better fitting for hydrophobic pocket in ACE

↑ activity. [it's taken ONCE daily].

This ring make the drug long durabion

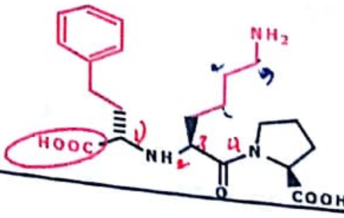


Enalaprilate

1.No SH group [no rash,sensitivity and loss of taste] and also ester prodrug increase lipophilicity and activity

الفرق مابين الاينعبريل و الايزونوبريل

3 Carbons with NH2 in lisinopril



Lisinopril [Zestril®]

Not pro-drug

امن على مرضى الكبد

④ جات شركة نزلت دواء اسمه فسنوبريل اضافت فوسفات PO_2

3rd Generation [with phsophinate] : Fosinopril [Monopril®]

1. It binds to Zn^{++} by phosphinate group.
2. It's a prodrug → Fosinoprilate [active]
3. Less active than dicarboxylate drugs due to :

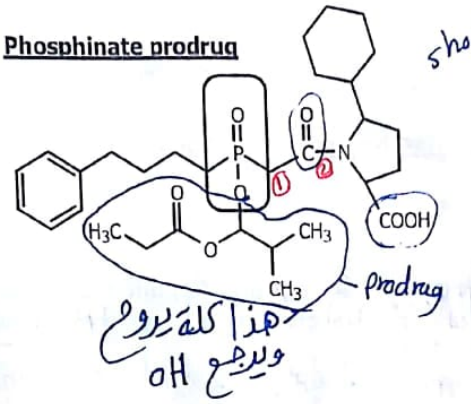
- different distance between L-proline and phenyl separation form phosphinate

سؤال الكلية 5 درجات داخل القاعة

لماذا يعتبر هذا الدواء less duration ؟

ج) بسبب المسافة مابين ال N و P الفوسفات 2 كربونات وبالتالي بيكون بعيد عن الارتباط بالزنك ولذلك يكون short duration

Phosphinate prodrug



short duration

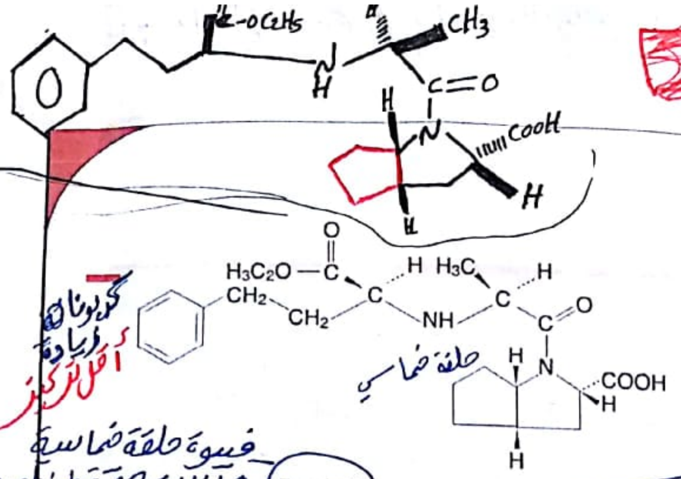
مواصفات الدواء:-
① COOH حامضي
② proline
③ كربونايل C=O
④ فوسفات PO_2
⑤ حلقات عشان duration
وكذلك استر عشان prodrug.

الادوية K-sparing لا تعطى مع ACE التي ترفع البوتاسيوم

يتقلل البروستاجلاندين الذي يزود من دخول الدم الى الكلى فالاستعمال الطويل لديكلوفين قد يعمل فشل كلوي ويذات الحقن.

محرم شرعاً لانه يشوه الاجنة.

Drug interactions	① K^+ sparing diuretics or K^- supplements → Hyperkalemia. ② NSAIDs → due to decrease Prostaglandins (PGs) o Decrease renin secretion o Hyperkalemia o Blocking bradykinin → Decrease hypotensive effect 3: Angiotensin receptor blockers (ARBs) 4: Renin inhibitors e.g. **Aliskiren**
Contraindication	- Pregnancy, lactation, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and Impaired renal function


C-OC2H5
CH3
H
C=O
N
COOH
H
حلقة خماسي

⑤ جاءت شركة أضافت حلقة خماسية طلع لنا دواء Ramipril

جرعته أقل لانه فيه كربونات زيادة تركيزه في السوق 5mg و 2,5

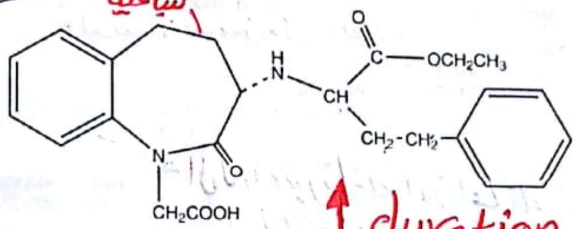
كربونات زيادة

أقل تركيز

فيه حلقة خماسية ولذلك حققت lipophilicity اعلى من الاينالبريل

Ramipril

⑥ جاءت شركة بدل ماكانت الحلقة خماسية رجعتها سباعية



يعتبر أعلاهم duration

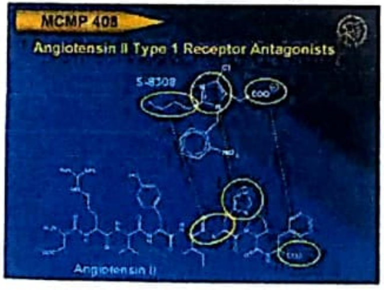
↑ duration → ↓ dose

Benazepril
(Lotensin)

ARBs قاموا شالوا الانجيوتنسين 2 وعملوا له صورة بالأشعة قالوا ما هي المجموعات الاساسية في الانجيوتنسين 2 من اجل نحضرها في المعمل. طلعوا لنا COOH وايميدازول، وحلقة بيرازول فيها N. قالوا اذن هذا هو الشكل حق الانجيوتنسين، اذا اردت أن تقويه كبر زود حلقة ثانية، زود حمض أصبح معي زي الانجيوتنسين بشكل عام كتقارب في الخواص.

Angiotensin Receptor Blockers(ARBS) [Sartans]

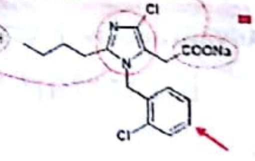
Discovery of Losartan


MCMP 408
Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists
S-8308
COO⁻
Angiotensin II

H_2N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

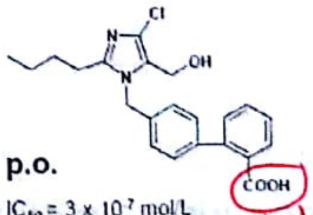
Angiotensin II

الانجيوتنسين 2


Cl
N
N
COONa
Cl

Computerized molecular modeling overlapADD

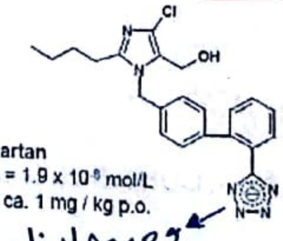
Selective weak antagonist, lead compound : IC50 = 4 x 10^{-5} mol/L
overlapping features with Ang. II, Extension of Phenylring in 4-Position is favorable to improve binding. CH_2OH orally active


Cl
N
N
OH
COOH

p.o.

IC_{50} = 3 x 10^{-7} mol/L
→ ca 30 mg / kg p.o.

تأين عالي حامضية عالية امتصاص ضعيف


Cl
N
N
OH
N
N
N
N

Losartan
IC_{50} = 1.9 x 10^{-8} mol/L
→ ca. 1 mg / kg p.o.

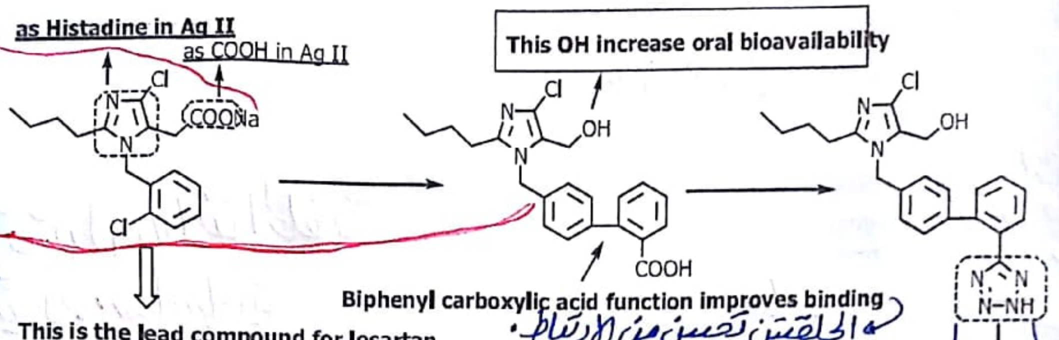
وجودها يخلي الحامضية أقل

* أول ماتشوف حلقة بجانب حلقة مع حلقة فيها 4N أحلف قول والله انه هذا الدواء سرتان.

•Losartan discovery :

الNa هذه خلته ذائب خلته ملح وتصبح الذوبانية حقه عالية.

فلما كبروه بحلقة أصبح antigonist



Biphenyl carboxylic acid function improves binding

الحلقتين تحسن من الارتباط.

This is the lead compound for losartan.
Comparing it with angiotensin II we find some similarities:
- imidazol ring similar to that of the histidine amino acid.
- *COONa in the lead compound is similar to the COOH in angiotensin II.*

The problem with this lead compound is that it was a weak antagonist, thus further modification was required

ال N تعتبر قاعدة لكن لما تكون 4N ولما تكون N جنب N جنب N تقوم ال N تسحب من بعض وتطرد H حتى تتشقق ويتحول في جسمك الحامضي لكن حامضية أخف.

Final modification was addition of the tetrazole ring

مميزات الدواء الذي يحتوي على هذه الحلقة
① حامضية أخف ② غير متأين لوجود الحلقة.

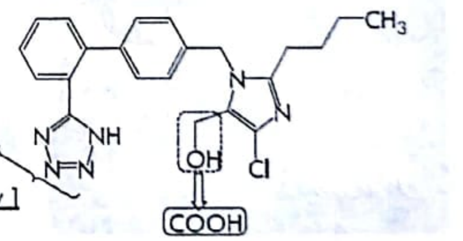
مميزات الوسارتان :- ① يتحول في الكبد من كحول الى حمض
② Not prodrug
③ Convert from active to active يشبه بشكل عام الانجيوتنسين.
④ تركيزه في السوق 50mg / 100mg
⑤ يصرف بديل ACEI في حالة Dry cough السعال الجاف
⑥ فيه 4 حلقات 3 اساسية والرابعة فيها N.
⑦ يخلط مع الهيدروكلوروثايزايد.

Angiotensin Receptor Blockers(ARBS)

الأفريقيين لا يصرف لهم ACEI و لا ARBS لانه عندهم نسبة Renin قليلة ولكن يصرف لهم CCb

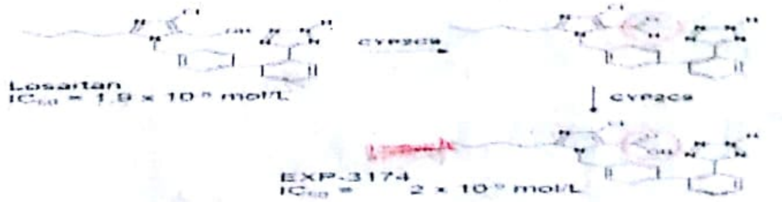
Advantage over ACE I : NO dry cough.

Losartan [Cozaar®]



Tetrazole moeity containing acidic hydrogen
[we not put COOH so as to increase lipophilicity]

[50% as active metabolite] so, losartan is long acting drug.



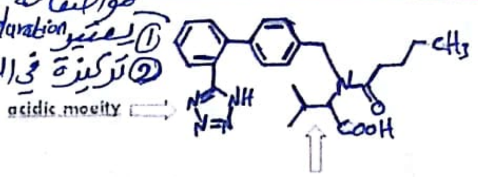
* Losartan is metabolized by oxidation of –CH2OH to –COOH which is an active metabolite (But losartan is NOT a prodrug !!)

* اي مركب يحتوي على N=N تكون من ضمن الشوائب حقة Nitrozo مواد مسرطنة،
فية دواء وقفوة اسمة فلسرتان valsartan قالوعنة انة مسرطن. العيب ليس في الدواء وانما مخلفات
ال N تتطلع نتروز NO وهذة هية المسرطنة.

* مثل الشخص الذي سمعتة سيئة لما يمشي بجانبك تقول الناس أنتم الاثنين في الهوا سوى
وكذلك الفورسرتان ليس العيب فية وانما العيب في مجموعة N ماحضروهاش تمام.

Valsartan [Non-Imidazole Derivative

مواصفاته
① يعتبر less duration ليس انه ٣ حلقات
② تركيزة في السوق 80، 160



Uses:

1. Hypertension, CHF, LVH, LVD, acute myocardial infarction. May be used together with diuretics e.g. hydrochlorothiazide.
2. ACE inhibitors are most effective in whites rather than blacks.
3. ACE inhibtors and AT antagonists may be used together with diuretics.
4. Advantages of AT antagonists over ACE inhibitors: Their effect is more specific on AT-I receptors, and less or none on bradykinin production or metabolism so do not causing cough or angioedema.

دواء Candesartan
جرعتة 4،8،16،32 mg
يحتوي في تركيبة على حلقة سداسية
- حلو في امراض Diabetic
- جزء منة يخرج في urine
- ايحتوي على الشكل الكيميائي لة

ماهي الاعراض الجانبية التي تخلي الطبيب يغير من ACEI الى ARBS ؟
① سعال جاف dry cough ② Angioedemia

* المريض الذي يستخدم علاجات ACEI او ARBS ضروري يعمل فحص أو متابعة وظائف الكلى.

4.Calcium Channel Blockers [CCBs]

They may act on:
•B.V → anti-hypertensive.
•Heart → anti-anginal or anti-arrhythmia

[a] 1,4-Dihydropyridine derivatives

Mixed vasodilator

Uses:

Used for hypertension [act on B.V. not on heart due to their lipophilicity].

CCB ↱ Calcium Channel Blockers.

* ندخل على ccb أدوية روعة تنقسم الى نوعين :-
سبحان الله ccb في الاوعية الدموية لها الية، و ccb في القلب معاها الية.
① نوع يشتغل على الكالسيوم الموجود في القلب ويستخدم لعلاج MI و angina
② النوع الثاني يشتغل على ca الموجود في الاوعية الدموية يعالج hypertension.

مهم جدا

شروط الدواء الذي يشتغل على Blood vessels	شروط الدواء الذي يشتغل على Heart
① ان يحتوي على Dihydropyridine.	① NON-dihydropyridine
② ان يكون lipophilic	② ان يكون charge مشحون من اجل يروح الى القلب
③ ان تكون N-secondary amine.	③ N-Tertiary amine. ان تكون N ثلاثية
④ اي زيادة cl او F في المركب بتخليه long duration.	④ ان تكون قابل لأخذ بروتون من الدم وتكتسب شحنة موجبة
⑤ يعالج hypertension	⑤ يعالج angina و MI
eg = Nifedipine , Amlodipine	eg = Verapamil , Deltiazem

عيب جوهري لدواء النيفيديبين (أبيلات) :-
يوضع داخل علبة معتمة اللون لماذا ؟ لانه يتكسر بضوء الشمس يحصل حاجة اسمها oxidation reduction reaction يشيل O أكسجين حصل أختزال ويشيل H حصل أكسدة فيتحول الدواء من sp^3 او sp^2 إلى aromatic بدل ما كانت secondary أصبحت Tertiary وبالتالي يصبح الدواء غير فعال

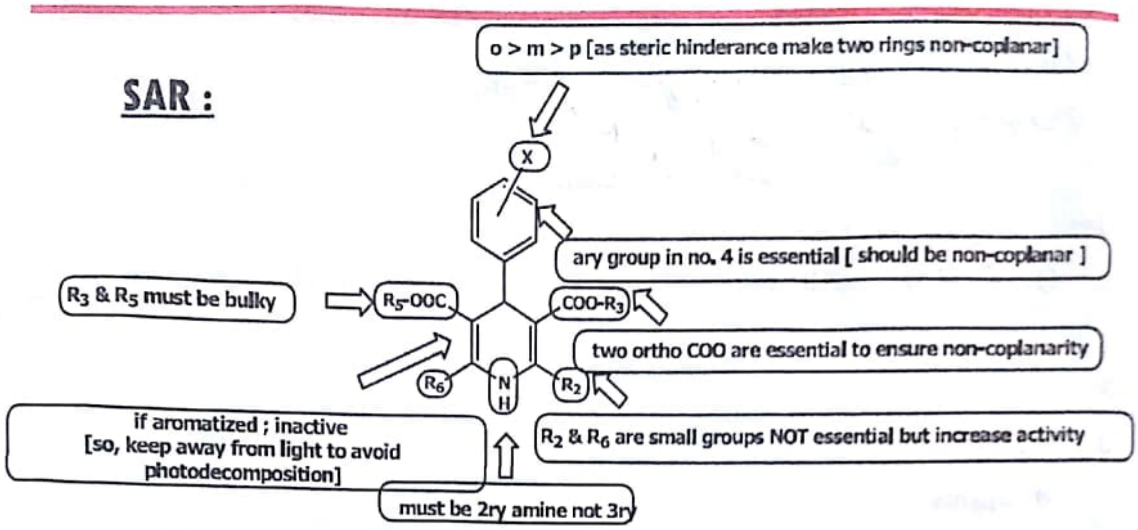
* جاءت شركة ثانية قالت مادام والـNO_2 هية السبب نحولها الى cl وخلاص طلع لنا دواء اسمه Amlodipine.

* الاملوديبين يعتبر chiral معه 2 isomer. ← S-Amlodipine
نزل معانا S-أملوديبين كان الـR يعمل ankle odema لما فصلوه ماعادش edema في الاقدام.

* فوائد فصل الـS-Amlodipine :-
① high diuration ② less side effect
③ كانت الجرعة 5ملجم رجعت 2.5ملجم.

* في بعض الأحيان قد المريض يأخذ دواء الاملوديبين او النيفديبين.
يجي له postural hypotension هبوط من اول يوم من الاستخدام.
اي ان الدواء ماقدحصلش تلائم compitable تاني
يوم يبدأ الجسم ينتظم.

SAR :



o > m > p [as steric hinderance make two rings non-coplanar]

ary group in no. 4 is essential [should be non-coplanar]

R_3 & R_5 must be bulky

two ortho COO are essential to ensure non-coplanarity

if aromatized ; inactive [so, keep away from light to avoid photodecomposition]

R_2 & R_6 are small groups NOT essential but increase activity

must be 2ry amine not 3ry

N.B ; if R_3 isn't like R_5 ; the compound will be chiral [S>R]

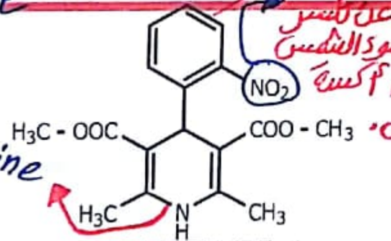
س/ هل يصلح ان أصرف Amlodipine لمريض عنده angina ؟

لا يمكن اصرفه لانه يزود من Risk Factor حق ال angina أكثر وايضا لانه
يعمل V.D يوسع الاوعية الدموية فيحصل reflex tachycardia -

مواصفاته
1) dihydropyridine
2) lipophilic
3) secondary amine
4) hypertesion

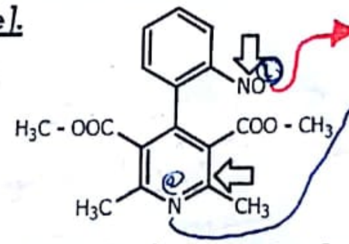
Nifedipine [Epilat®]

less stable



المسؤولة عن كسر الدواء بضوء الشمس يحصل لها أكسدة واختزال.

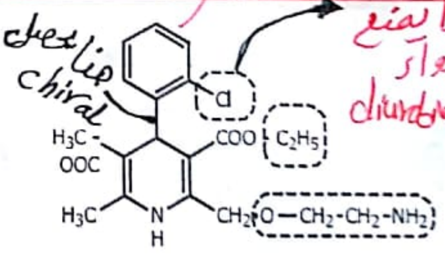
The **PROTOTYPE**, The *main disadvantage is photodecomposition (aromatization & reduction), Sudden ↓ in B.P. leads to dizziness, tachycardia [especially for first dose].*



① لما شلنا اوكسجين ترجع NO اختزال.
② لما شلنا H من هنا حصل أكسدة فحصل oxidation reduction react.
فأصبح الدواء inactive.

Amlodipine [Norvasc®]

more stable



هنا بيحصل chiral

① وجودها يمنع كسر الدواء
② يزود diuretic

•Cl instead of NO_2 → NO photodecomposition.

Amino methoxy methyl group ↑ lipophilicity [taken once daily] & ↑ absorption.

Used for hypertension [act on B.V. not on heart due to their lipophilicity].

* واحد من هولاء يشغال قلب وشوية شغل على أوعية دموية الذي يجاوب السؤال يأخذ له ٣ درجات في الامتحان النصفي ؟؟

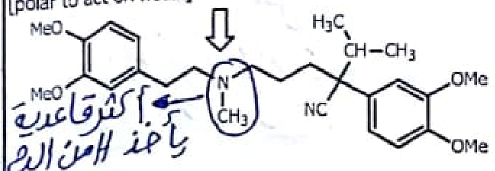
الله عليكي قوة ! الدلتيازيم صحيح ليش لأنة فيوة حلقة أي كربونات زيادة فيشتغل قلب وشوية أوعية دموية.

[b] Phenyl alkyl amines

مواصفات الدوائية
1) 3ry amino
2) charge

Verapamil [Isoptin®]

3ry amino is fully ionized at physiological pH [polar to act on heart]



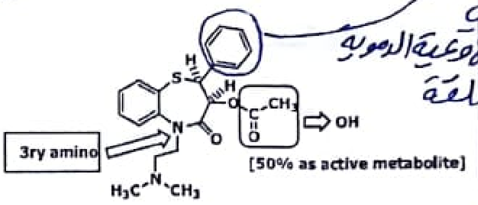
أكثر قاعدية يأخذ H من الدم

فيصير وأصبح موجب وأصبح مشحون

Selective to cardiac muscles → used mainly as ***anti-arrythmic agent.***

[c] Benzothiazepines

Deltiazem [Altiazem®]



[50% as active metabolite]

يشتغل على القلب وشوية على الأوعية الدموية لأنة فيوة الحلقة وكربونات فعودت من lipophilicty فخلت الدواء شغلة شوي على الأوعية الدموية.

Long acting drug with ***high affinity to cardiac myocardial cells.***

Cardio-Selective

α-blocker

[5] Direct vasodilators

Disadvantages
1) reflex tachycardia due to V.D
2) Na and water retention.

①
②

- **They are drugs act directly on arterial smooth muscles [without interference with autonomic inervation]**

- They are potent drugs used in emergency but with side effects as :
  - **Reflex tachycardia** : so, used with **β-blocker** [as anti-arrhythmic agent].
  - **Na⁺ and water retention** [stimulate rennin release from kidney]: so used with diuretics.

موجود بالسوق   تساقط الشعر

- **e.g. hydralazine, minoxidil (also used in alopecia), diazoxide and sodium nitroprusside.** **arterial vasodilator**

male
2,5 ، 5
يصرف لهم شامبو بهذه التراكيز

Female
2,5

* عيب المينوكسيديل :- لما توقفة يرجع تساقط الشعر

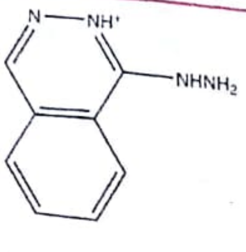
* لايصرف للنساء تركيز 5% لأنة قد يطلع لهن شعر يا الجسم.

* لايصرف A مع A

ملاحظة: في حالة Acute Kidney disease لا يصرف ACEI ولا ARBS

بينما في حالة chronic Kidney disease يصرف ACEI

ACEI أصرفها وأعمل فحص وظائف الكلى لانها قد ترفع الكرياتنين.

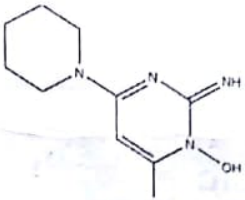


Hydralazine
(Apresoline)

$Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$

Sodium Nitroprusside
(Nipride)
(Nitropress)

في حالة الفشل الكلوي لايصرف ACEI ولا ARBS



Minoxidil
(Loniten)

* في الابحاث الجديدة وجدوا أن ACEI أفضل في حالة الناس الذين عندهم HF أو CHF لانها تقلل mortility معدل الوفاة

* بينما ARBS افضل في حالة hypertension.

لم تعد تستخدم

[6] Perpherally acting sympatholytics
Amine depletors and adrenergic neuron blockerblocker e.g reserpine

7. Ganglionic blocker,e,g trimeaphan

* عند اخذ أي دواء ظروري متابعة وخصوصاً عند الناس الذين يستخدمونه لفترات طويلة او في الحالة المزمنة.

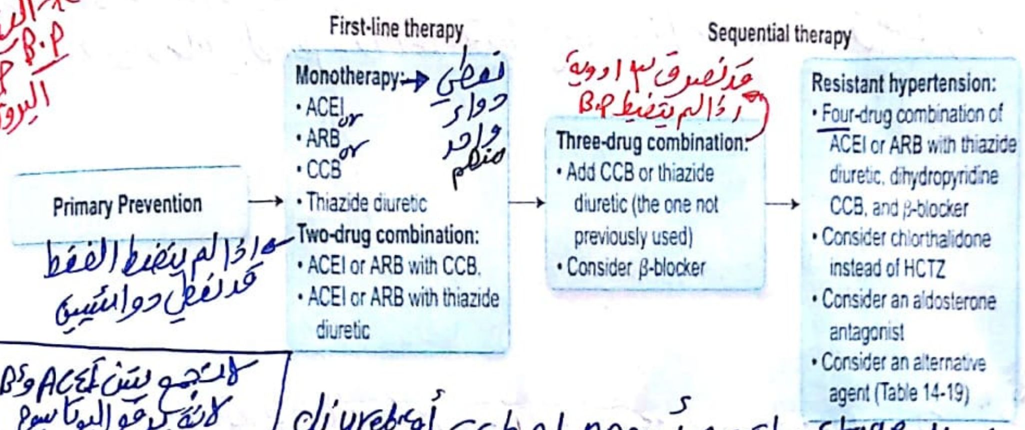
* في حالة الضغط قلنا اذا مافيش دواء واحد نجيب اثنين اذا مافيش نجيب ٣ ادوية A+C+D اذا مافيش نجيب B-blocker

* أول دواء يصرف لعلاج الضغط A وليس B.B
ACEI

* اول مايبدأ الطبيب لمريض الضغط ← A + D معا

lisinopril, enalapril, Ramipril + hydrochlorthiazide (diuretics)

* آلية المعالجة B.P حسب البروتوكول العالمي.



Primary Prevention

First-line therapy

Monotherapy: → نعطي دواء واحد منهم
- ACEI or
- ARB or
- CCB
- Thiazide diuretic

Two-drug combination: ← اذا لم ينضبط الضغط نعطي دوائين
- ACEI or ARB with CCB.
- ACEI or ARB with thiazide diuretic

Sequential therapy

نصرف ٣ ادوية اذا لم ينضبط B.P

Three-drug combination:
- Add CCB or thiazide diuretic (the one not previously used)
- Consider β-blocker

Resistant hypertension:
- Four-drug combination of ACEI or ARB with thiazide diuretic, dihydropyridine CCB, and β-blocker
- Consider chlorthalidone instead of HCTZ
- Consider an aldosterone antagonist
- Consider an alternative agent (Table 14-19)

لا نجمع بين ACEI و ARBs لانه يرفع البوتاسيوم

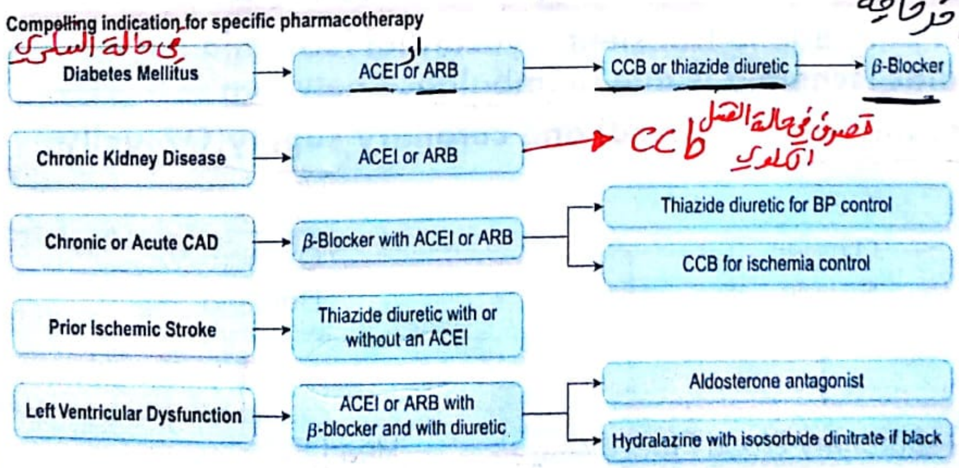
① في حالة stage 1 B.P نعطي ACEI أو ARBs او ccb أو diuretics

② في حالة stage 2 ← نعطي دوائين A+C ، A+D اذا مانقصوش الاثنين

نضيف A+C+D أو A+C+D واذا مانقصوش الادوية ٣ لتخفيف B.P

ACEI ARBS

اذا مانقصوش A+C+D+B المريض يحتاج دعامة او عملية قلب مفتوح.



Compelling indication for specific pharmacotherapy

في حالة السكري

Diabetes Mellitus → ACEI or ARB (او) → CCB or thiazide diuretic → β-Blocker (اخر حاجة)

Chronic Kidney Disease → ACEI or ARB → ccb تصرف في حالة الفشل الكلوي

Chronic or Acute CAD → β-Blocker with ACEI or ARB → Thiazide diuretic for BP control / CCB for ischemia control

Prior Ischemic Stroke → Thiazide diuretic with or without an ACEI

Left Ventricular Dysfunction → ACEI or ARB with β-blocker and with diuretic → Aldosterone antagonist / Hydralazine with isosorbide dinitrate if black

FIGURE 14-3 Recommended pharmacotherapy based on clinical trials evidence demonstrating long-term reductions in morbidity and mortality in patients with hypertension and specific comorbid conditions and cardiovascular

* بعض الناس أو المرضى عندما يكونوا في المستشفى يخاف من البالطو حق الطبيب بيسمى lab cot hypertension تلاقي الضغط في المستشفى عالي جدا و في البيت طبيعي لانه عنده stress.

* وبعض الناس يصرف الدواء لمريض عنده phobia خوف فيشرب الدواء فيحصل عنده هبوط لانه اصلا ماعنده ضغط لكن الفوبيا تخليه طالع في ارتفاع الضغط.

* متى تقول ان الشخص عنده ضغط؟ قيس الضغط ٣ مرات في اليوم لمدة يومين اذا شفت مرتفع وفي ٣ المرات ع الثلاث المسوة اذن الشخص عنده ضغط.

* أكثر حالات في اليمن يكون الشخص عنده ذبحة و لذلك كم يا ناس ماتو فجئة .

* النساء اقل عرضة لذبحات والجلطات من الرجال بسبب ان الاستروجين يشتغل عشان يحافظ على المرأة الى حد ٤٥ سنة بعدها يحصل عشان .

Anti-Anginal Drugs

* لكن كيف نستطيع ان نعرف المريض عنده ذبحة وكيف ننقذه وكيف توصله الى المستشفى وكيف نصرف له أدوية وماهي القسطرة والدعامة بشكل عام هذا ما سنعرفه من المحاضرة .

Antianginal agents

[Left and Right coronary artery

* سبحان الله رب العالمين خلق لنا القلب له غذاء له شرايين مواصير له الانسان في حالة الذبحة يقل عليه Bloodsupply يصرخ نرجع نقول له اهدى وماتتحرك لانه القلب كلما زاد المجهود كلما زاد الاستهلاك وبالتالي يحصل انغلاق لهذا الشريان لو تغلق الشريان 80% ماعد معك 20% قد يدخل في MI

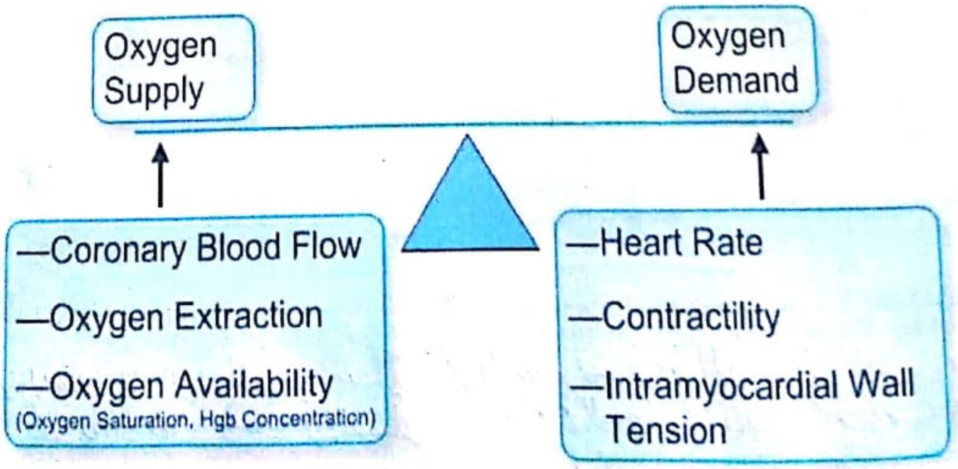
Angina pectoris

عدم التوازن مابين الاكسجين الداخل والاكسجين المستهلك .

→ chest pain الم شديد
→ Transient to MI.
→ انقطاع في النفس من شدة الالم.

Chest pain due to transient myocardial ischemia
Cardiac ischemia is due to imbalance between
a.Cardiac work(O2need) and coronary supply(O2suplly

اوقات يقولولك عصبية وهي أصلا angina



Oxygen Supply

Oxygen Demand

—Coronary Blood Flow
—Oxygen Extraction
—Oxygen Availability
(Oxygen Saturation, Hgb Concentration)

—Heart Rate
—Contractility
—Intramyocardial Wall Tension

* تحدث نتيجة زيادة الكلوسترول الذي يؤدي الى تصلب في الشرايين

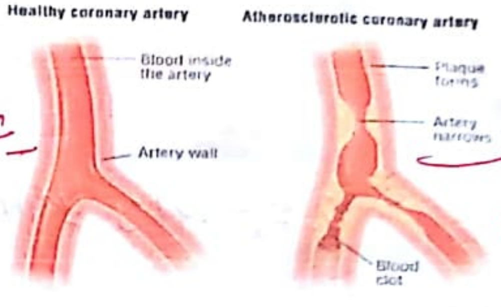
* او قد تكون بسبب spasm وهذا نادرة.

1) Stable Angina

The most common type of angina. It is a predictable pattern

usually due to high cholesterol. Blood clots can also block your arteries and reduce the flow of oxygen-rich blood to the heart.

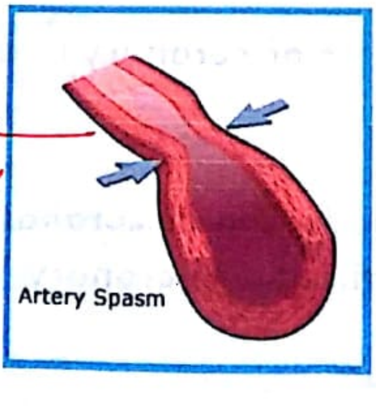
الأكثر شيوعاً تكون الشرايين شبه مغلقة


Healthy coronary artery
Blood inside the artery
Artery wall
Atherosclerotic coronary artery
Plaque forms
Artery narrows
Blood clot
شريان طبيعي
يزداد يتضيق نتيجة لتراكم الكلوسترول

2) Variant Angina

- Variant angina is also known as Prinzmetal's or Vasospsatic angina. It often occurs while someone is resting .This kind of angina may cause severe pain, and is usually the result of a spasm in a coronary artery.

تكون مابين ال angina وال MI


Artery Spasm

يحدث Narrowing في بعض الاحيان اذا الشخص تعرض ليرد شديد قد يصاب ب angina variant.

هذا النوع
يدخل المريض
في MI

3.Unstable angina

It should always be treated as an emergency.
People with unstable angina are at increased risk for heart attacks, cardiac arrest, or sever cardiac arrhythmia.

Unstable angina lies between stable angina on the one hand and myocardial infarction on the other hand .

UNSTABLE ANGINA

هذا النوع تسمية
للانغلاق الشديد
ان المريض راح يدخل في MI حياً اذا لم يعالج
بأقصى وقت ممكن.

Types of angina

1.Stable angina

Most common type,due to coronary athersclerosis
Treatment by decrease cardiac work

2.Variant angina:

Occur at rest, due to v.c of coronory,treatment by coronary V.D

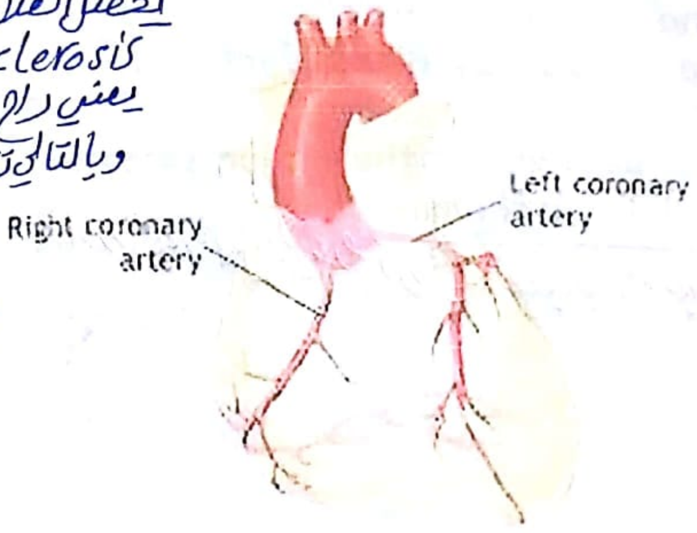
③Unstable angina

Due to progressive occlusion of coronary artery
Treatment by:hospitalizatin+ coronary V.D+anti-thrombotics

يعطوا المريض
مورفين بشديد
عشان يخفف
الألم.
ونتروجلسرين
تحت اللسان
ويرقد المريض
داخل المستشفى
لما تتحسن
حالته.

Coronary Arteries

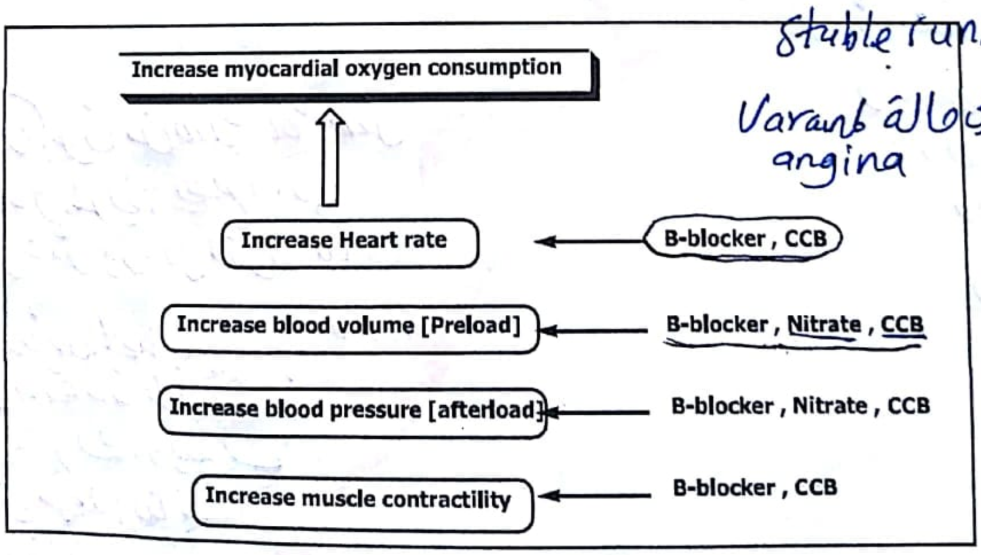
يحصل انغلاق نتيجة تصلب الشرايين
atherosclerosis
يعني راح يقل Blood supply
وبالتالي تقل كفاءة القلب
لذلك نحاول نخفف
عليه load كامل
بصرف ادوية تعمل
V.D



ADAM.

Anti-Anginal Drugs :-

B.B يعطى في stable و unstable
بينما لا يعطى في حالة Varant angina



Increase myocardial oxygen consumption

Increase Heart rate ← B-blocker , CCB

Increase blood volume [Preload] ← B-blocker , Nitrate , CCB

Increase blood pressure [afterload] ← B-blocker , Nitrate , CCB

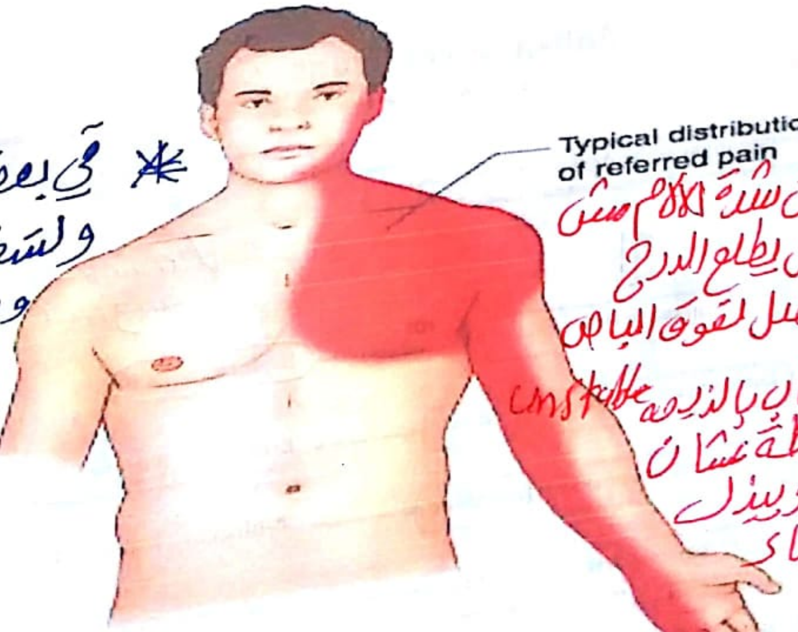
Increase muscle contractility ← B-blocker , CCB

Definitions

- Angina pectoris is a "clinical syndrome characterized by discomfort in the chest, jaw, shoulder, back, or arm.
- Angina pectoris is the major symptom of myocardial ischemia.

الذبحة دليل على عدم تروية القلب بالدم بشكل كافي

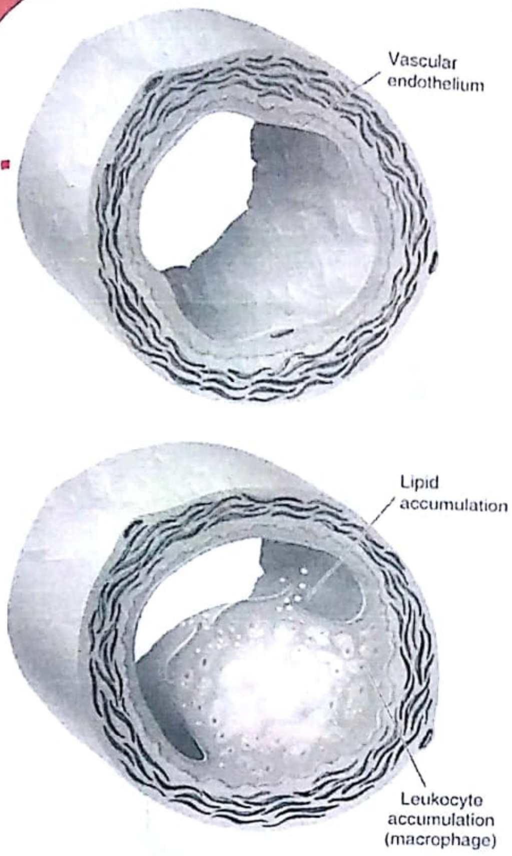
* هذا اكثر عرض للـ angina بشكل عام. الم شديد في منطقة الصدر قد يمتد الى الكتف.



* في بعض ناس قد تكون inferior angina والشخص يفتكر انه عنده المعدة ويصرف له Lomac ومات في الطريق وهيه اصلاً كانت ذبحة angina

قد يكون من شدة الالام مش قادر المريض يطلع الدرج او حتى يوصل لفوق الباص

الشخص المصاب بالذبحة unstable نلبسه حفاظة عشان ما يتحرك او يبذل اي جهد اثناء الغائط وقد تعمل له مشكلة اذا عنده امساك لانه يبذل جهد وبالتالي قد يموت.


Vascular endothelium
Lipid accumulation
Leukocyte accumulation (macrophage)

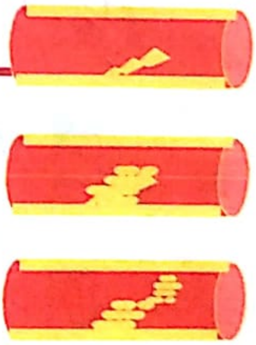
Process of atherosclerosis

The underlying cause is

~~atheroscelerotic~~

Platelet aggregation

Thrombosis

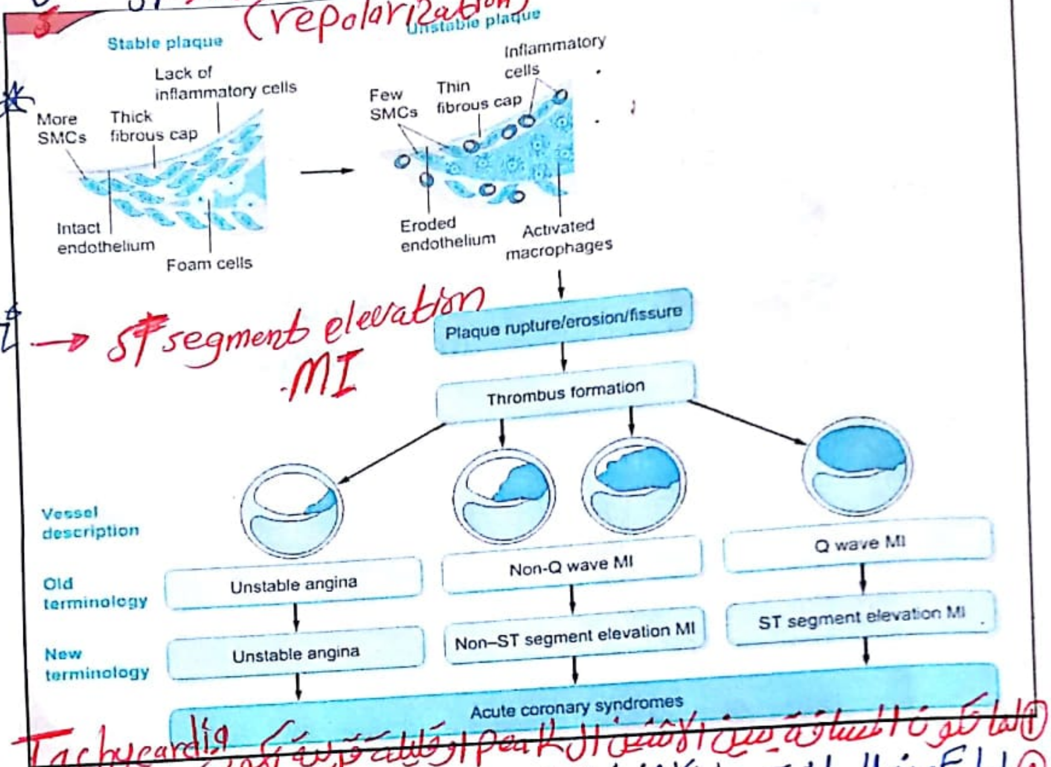


•Atheroscelerotic changes

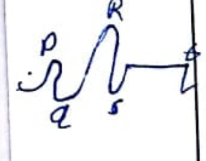
→ P → atrium contraction (atrial depolarization)
QRS → ventricular contraction (depolarization)
ST → ventricular relaxation (repolarization)

Two Type of MI :-
1) steam
2) NON-steam.

* يعني انقباض بطيني انقباض أذيني انبساط بطيني.



Stable plaque
Unstable plaque
Lack of inflammatory cells
More SMCs
Thick fibrous cap
Intact endothelium
Foam cells
Few SMCs
Thin fibrous cap
Inflammatory cells
Eroded endothelium
Activated macrophages
Plaque rupture/erosion/fissure
Thrombus formation
Vessel description
Old terminology
Unstable angina
Non-Q wave MI
Q wave MI
New terminology
Unstable angina
Non–ST segment elevation MI
ST segment elevation MI
Acute coronary syndromes



→ ST segment elevation MI

① لما تكون المسافة بين الاثنين ال peak وقليلة قريبة تكون Tachycardia.

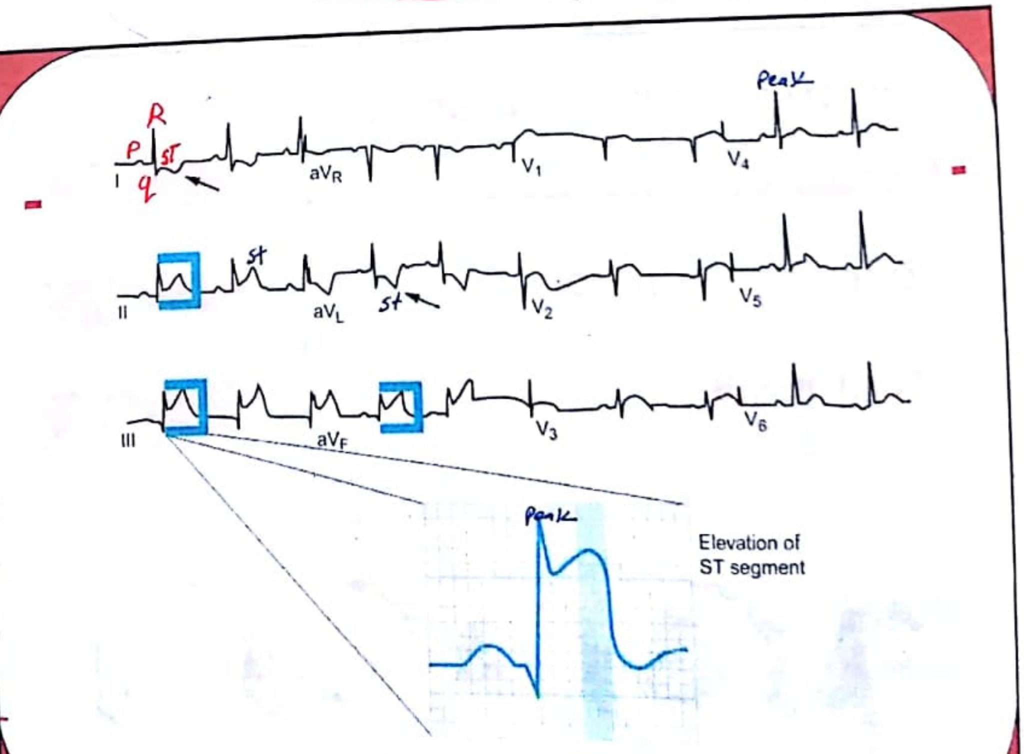
② لما تكون المسافة بين الاثنين ال peak بعيدة يكون Bradycardia.

③ أما لما يكون خربطة في كلهم يكون arrhythmia

اذا طلع اي ST ارتفعت steam لعنا

إذا ال ST مرتفعة اذا الشخص دخل في MI اسمها steam MI والشخص يبقى في المستشفى ما يروح لأنه حيموت ولا يحرك حركة لأنه ابسط حركة قد يموت

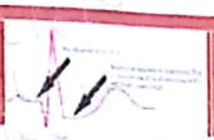
أما اذا حصل إختلاف بسيط في ST قد يكون المشكلة بسبب بعض الادوية.

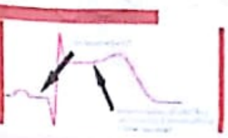


Peak
R
P
ST
q
I
aV_R
V_1
V_4
st
st
II
aV_L
V_2
V_5
III
aV_F
V_3
V_6
Peak
Elevation of ST segment

FIGURE 18-3 ECG changes related to STEMI. On this admission electrocardiogram (ECG).

* ملاحظة / الصداع الزمن قد يكون سببه ارتفاع في ضغط الدم وفي هذه الحالة يمنع استعمال السولبادين لانة يحتوي على caffine وبالتالي يرفع الضغط.



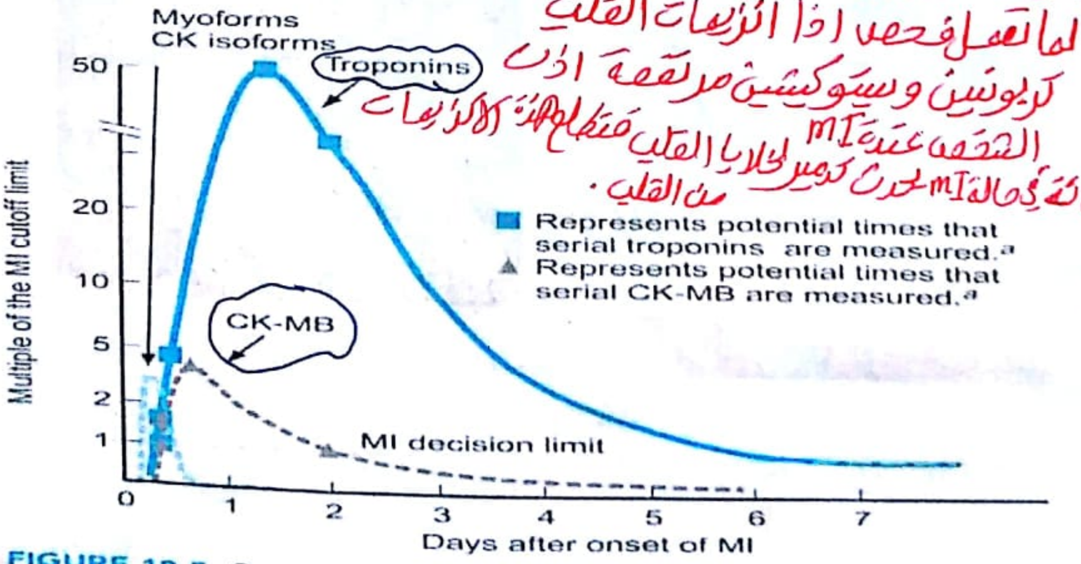


Chronic stable angina	**Variant angina**
Occurs due to physical exertion	Occurs at rest
↑ in oxygen demand	Spasm (or contraction) of coronary artery
Atherosclerotic plaques is the major cause	Coronary spasm
ST segment depression or T-wave inversion	ST segment elevation
Occur at any time (effort induced)	Occur mainly in morning
Symptoms reversible and relieved within minutes by rest or sublingual nitroglycerin	Vasospasm generally transient but may persist long enough to infarct the myocardium

Laboratory Changes

When a cardiac cell is injured, enzymes are released into the circulation. The measurement of these sensitive and specific enzymes (troponins T or I and creatine kinase [CK]) is routine in establishing the diagnosis of AMI (Fig. 18-5). There are three isoenzymes

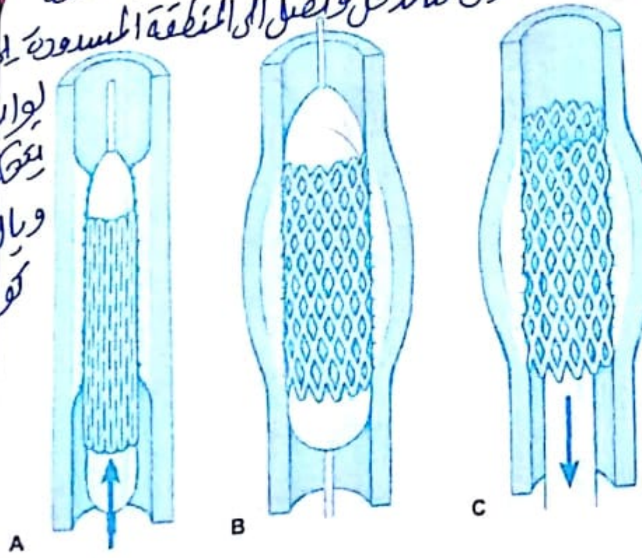
* ايضا لتشخيص ال angina او MI !-
لما تعمل فحص اذا انزيمات القلب
كرياتين وسيتوكيشين مرتفعة اذن
التشخيص عنده MI
لانة في حالة MI يحدث تدمير لخلايا القلب فتطلع هذه الانزيمات
من القلب.



■ Represents potential times that serial troponins are measured.[a]
▲ Represents potential times that serial CK-MB are measured.[a]

FIGURE 18-5 Cardiac biomarker elevation in acute coronary

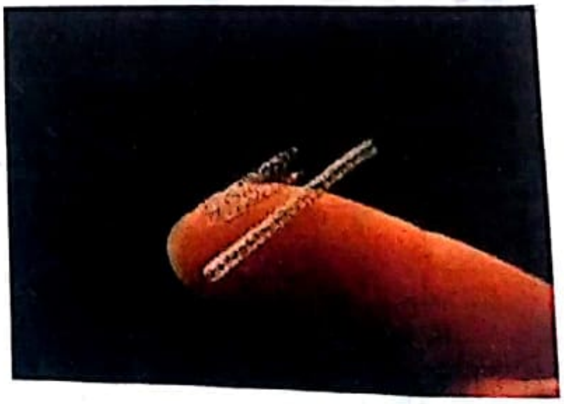
الدعامة هذه صغيرة جداً تدخل عبر الوريد او من Femoral artery تعمل توسيع في مكان المنطقة التي فيها تصلب، وهذه الدعامة يكون شكلها زي المظلة أول ماتدخل وتصل الى المنطقة المسدودة يحصل لها تفتح بواسطة جهاز يتحكم فيه الطبيب وبالتالي يحصل توسيع.



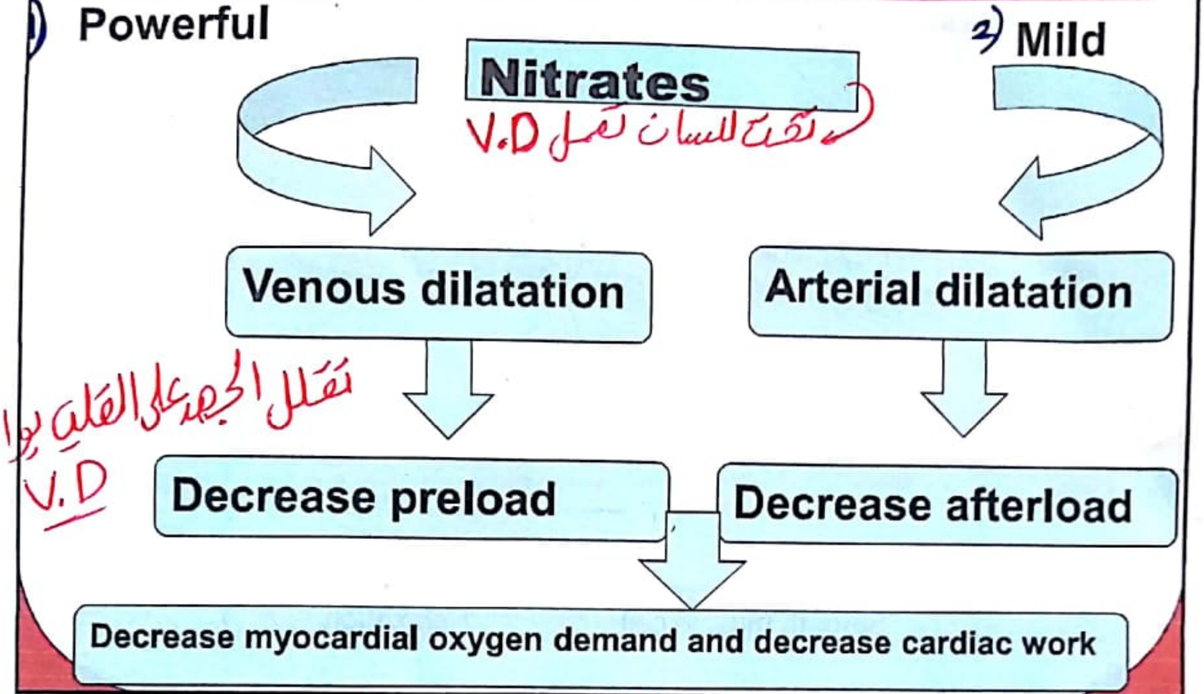
الدعامة يركبوها للأمراض اللي عندهم atheroscolarosis وتعمل على توسيع الشريان لكن اذا كانت الشرايين هشة او صلبة جداً لا تنفع معاهم لدعامة ولذلك تحتاج الى زراعة شرايين وفي هذه الحالة نضطر نسوي عملية قلب مفتوح.

FIGURE 17-5 Vascular stent. A: A balloon catheter positions the stent at the site of arterial stenosis **B:** Inflation of the balloon dilates the artery and expands the stent. **C:** The balloon is collapsed and withdrawn, leaving the expanded stent in position. (Illustration by Neil O. Hardy, Westpoint, CT.)

* أكثر شي يزرع الشخص من 2 الى 3 دعامات بعدها خلاص نضطر نعمل عملية قلب مفتوح.



Nitrates
venouse vasodilator



) Powerful

2) Mild

Nitrates

تحت اللسان تعمل V.D

Venous dilatation

Arterial dilatation

تقلل الجهد على القلب بواسطة V.D

Decrease preload

Decrease afterload

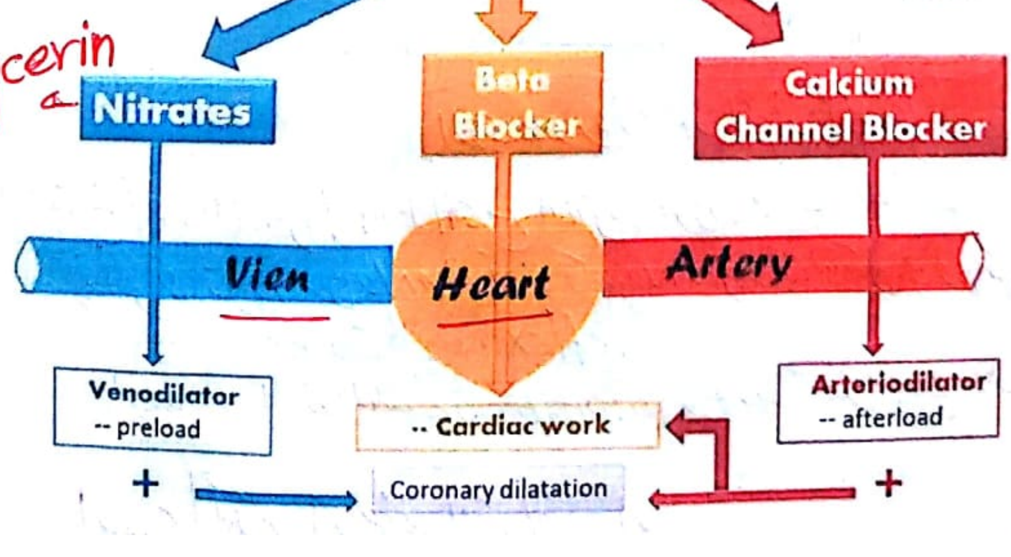
Decrease myocardial oxygen demand and decrease cardiac work

* أدوية علاج angina مجموعة في كلمة NBC

أهم أدوية

Treatment of Angina Pectoris

NBC



. nitroglycerin

Nitrates

Beta Blocker

Calcium Channel Blocker

Venodilator
-- preload

-- Cardiac work

Arteriodilator
-- afterload

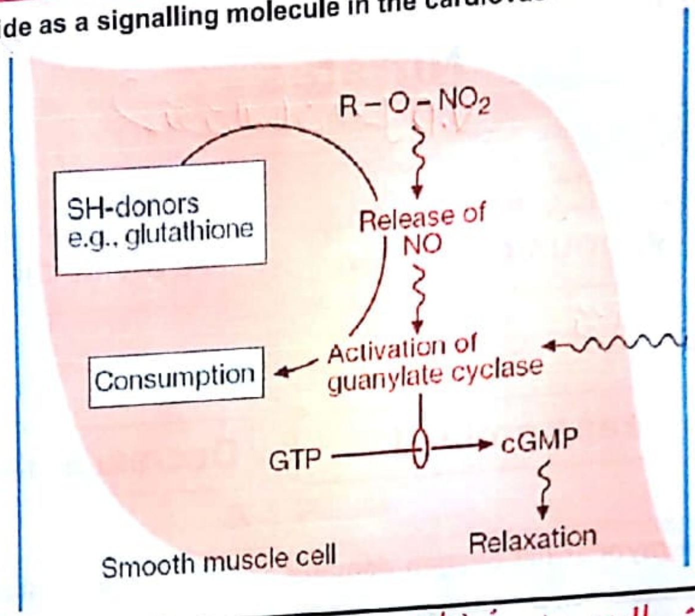
+

Coronary dilatation

+

Mechanism of nitric oxide

"nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system


R – O – NO2
SH-donors e.g., glutathione
Release of NO
Activation of guanylate cyclase
Consumption
GTP
cGMP
Relaxation
Smooth muscle cell

تحضير النتروجلسرين قام العالم نوبل أخذ جليسرول وجاب NO2 موجب مع سالب وربط وطلع لنا نتروجلسرين

ايضا معانا NO2 تتحرر الى NO بالية، فيه معانا انزيم يسمى glutathione موجود في الدم والكبد يدخل ك الى NO2 فيصبح R-SNO2 ويعيد ال S مع RS يصبح معانا SS حرر NO.

ولما حرر NO عمل ← V.D وبالتالي قلل من load ا. وقلل من الألم الحاصل.

MOA مهم جدا في الامتحان

① $R\text{-}NO_2 \xrightarrow[\text{Sulfhydryl group donar}]{RSH} ROH + R\text{-}SNO_2$

② $R\text{-}SNO_2 \xrightarrow{RSH} OH^- + R\text{-}SS\text{-}R + NO \rightarrow \text{Vasodilatation}$

(الذي يحرر NO هو الجلوثايون)

ممنوع أخذ الفياجرا sildenafil مع النتروجلسرين؟ لان السلدنافيل تزود من NO والنتروجلسرين يزود ايضا من NO

الفياجراء تزود من NO هذا تمنع تكسر NO فيزيد NO بشكل عالي جداً فيخلي الضغط ناقص sever hypotension فيحدث reflex tachycardia

وايضا يحصل عند الشخص Palpitation وهبوط كامل فيدوخ ويحس زي الكهرباء في القلب

اول ما نزلو او صنعو الفياجرا كعلاج لـ Pulmonary hypertension لكن وجدوله تاثير جانبي انه يزود الجنس فستخدموه.

*مهم يقول لك أن النتروجلسرين تحت اللسان لا يستخدم يوميا وانما يستخدم عند الضرورة لانك اذا استخدمته يوميا يحصل Tolerance ولاعاد ينفعك.

* النتروجلسرين يعمل V.D بقوة ويجي الدم بقوة الى القلب وبالتالي يروح الألم

س/ النتروجلسرين وقف الألم هل هو analgesic ؟

لا ولكن من تاثيره خفف الالم الذي حاصل.

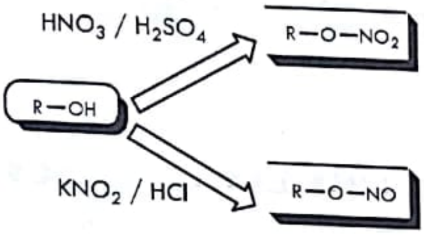
Side effects of Nitrates:

1) •**Rapid tolerance**: due to consumption of tissue thiols.

2) •**Headache**, ①reflex tachycardia ② & **explosive** properties.

خاصية انفجارية.

General synthesis:



Nitrate derivative هذا النتروجلسرين يحصل له ← Nitration

$H_2SO_4 + HNO_3$

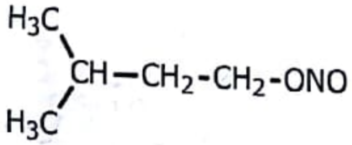
Nitrite derivative فطلع النتروجلسرين

---

[a] Rapid acting drugs :

مهم التركيب

Amyl nitrite [Isopentyl nitrite]

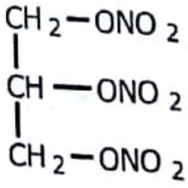


$(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2-ONO$

Taken by **inhalation** in emergency
[onset in seconds]

It is volitile inflammable liquid and it is packaged in glass pears

Glyceryl trinitrate



$$\begin{array}{l} CH_2-ONO_2 \\ | \\ CH-ONO_2 \\ | \\ CH_2-ONO_2 \end{array}$$

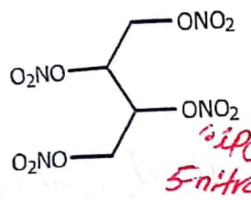
Taken as ***sublingual*** tablets or ***transdermal*** patches
[onset in 2 minutes]

يعطى تحت اللسان.

b] Slow acting drugs:

[Used in **chronic** cases for prophylaxis and treatment] في الامتحان

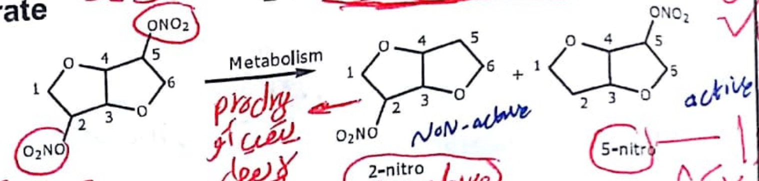
Dil. Erythritol tetranitrate



With 15 min. onset and 3 hrs duration

Dil. Isosorbide dinitrate (ISDN)

مرة يشيل هذة واضح 2-nitro


ONO2
O2NO
Metabolism
prodrug
NON-active
active
2-nitro inactive
5-nitro

ومرة يشيل هذة اواضح 5-nitro

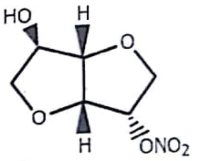
prodrug يعني أو بديل لمرضى الكبد

هذا الجزء الأكثر فعالية ويعطى في حالة أمراض الكبد لأنة لا يتبع الكبد.

By metabolism it gives ***Isosrobide-2-mononitrate & Isosorbide-5-mononitrate(IS-5-MN)*** [wthich is active]

[**5-nitro is used as a drug (Monomack®)**]

Isosorbide-5-MonoNitrate [IS-5-MN] [MONOMACK®] with advantages over ISDN :



1. **Less explosive [not require dilution].**
2. **Better for patients with hepatic insufficiency.**
3. **Nearly as active as dinitrate derivative.**

* isosorbid less headach than Nitroglycerine.

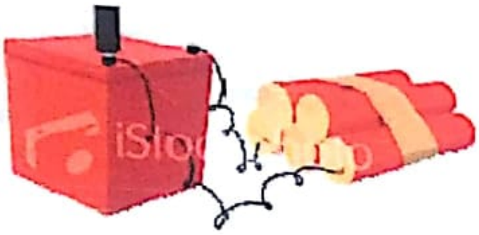
اسمة مونوماك

00:01
dynamite®
www.dynamitefc.com

* اكتشاف الـ Nitroglycern تم اكتشفة العالم نوبل عندما كان هو ومجموعة من العاملين يقومون بتصنيع الديناميت حيث كانوا يعانون من صداع شديد وخصوصاً يوم الاثنين فسموها ~~[illegible]~~ Monday syndrom

Alfred Nobel& the History of Dynamite

- Nitroglycerin itself, however, remained difficult to transport and extremely dangerous to handle.
  - Nobel's second important invention was that of dynamite in 1867. By chance, he discovered that nitroglycerin was absorbed to dryness by Kieselguhr, a porous siliceous earth, and the resulting mixture was much safer to use and easier to handle than nitroglycerin alone.



- In medicine, nitroglycerin (Glyceryl trinitrate), is used as a heart medication (under the trade names Nitrospan® and Nitrostat®). It is used as a medicine for angina pectoris.

* ادوية الضغط يجب ان تتجنبها في هؤلاء :-

1) B-blocker → in bronchia asthma patients.
2) ACEI → in renal Biarterral stenosis.
3) aldosteron → in renal failure.
4) Hydralazine → in Angina
5) Thiazide → in Gout

*تم اكتشاف المدرات ① بالصدفة من المضادات الحيوية sulfonamide وجدو ان مجموعة sulfa-drug تعمل ادرار للبول . وحطو قوعد ① ان تكون مجموعة مرة Free
② ان تكون مرتبطة بحلقة اروماتية .

DIURETICS

Definition:

Drugs that increase the rate of urine formation, ↑ urine flow rate, ↑ excretion of some electrolytes especially [Na, Cl] without any change in glucose, amino acids, proteins and vitamins.

استخدامتها

Uses of Diuretics:

1.Treatment of edema resulting from congestive heart failure, nephrotic syndrome and chronic heart diseases.

2.Management of hypertension.

3.Treatment of hypercalcemia, glaucoma and hyperaldosteronism.

Renal regulation:

The nephron is the basic functional structural unit of the kidney (1 million nephron in each kidney) and responsible for filtration, excretion and reabsorption.

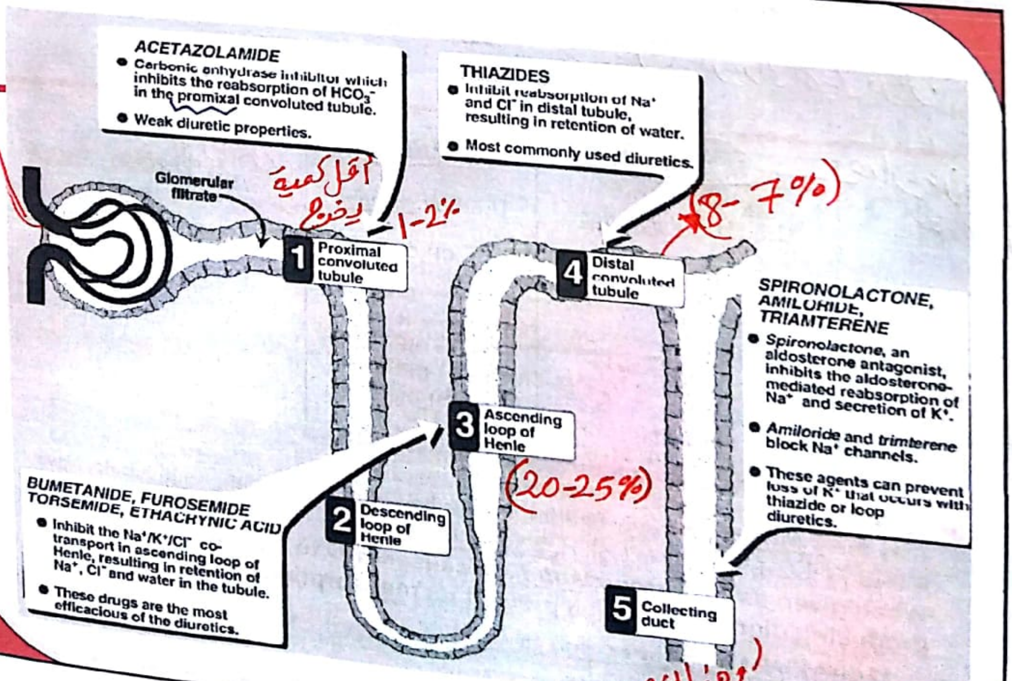
Action of diuretics affected by:

1.Chemical structure of diuretics.

2.Site of action.

3.Amount of salt taken by patient.

4.Intracellular fluid.


Glomerular filtrate
1 Proximal convoluted tubule
2 Descending loop of Henle
3 Ascending loop of Henle
4 Distal convoluted tubule
5 Collecting duct

ACETAZOLAMIDE
- Carbonic anhydrase inhibitor which inhibits the reabsorption of HCO_3^- in the promixal convoluted tubule.
- Weak diuretic properties.

THIAZIDES
- Inhibit reabsorption of Na^+ and Cl^- in distal tubule, resulting in retention of water.
- Most commonly used diuretics.

SPIRONOLACTONE, AMILORIDE, TRIAMTERENE
- Spironolactone, an aldosterone antagonist, inhibits the aldosterone-mediated reabsorption of Na^+ and secretion of K^+.
- Amiloride and trimterene block Na^+ channels.
- These agents can prevent loss of K^+ that occurs with thiazide or loop diuretics.

BUMETANIDE, FUROSEMIDE TORSEMIDE, ETHACRYNIC ACID
- Inhibit the $Na^+/K^+/Cl^-$ co-transport in ascending loop of Henle, resulting in retention of Na^+, Cl^- and water in the tubule.
- These drugs are the most efficacious of the diuretics.

هذا شكل مكبر عن تركيب النفرون في الكلية

أقل كمية يخرج 1-2%

(8-7%)

(20-25%)

(وهذا الجزء سوائل قليل

أصيل عبدالجبار ريشان

Diuretics

Diuretics :- ↑ urine flow → ↑ excretion of electrolytes.

اي حاجة تقليك تبول كثير سواء دواء أو شراب أو أي كان يعتبر مدر هو زيادة خروج البول

متى أقول انه دوائي مدر: بيعالج حقيقي فية حاجتين :-

1) اذا حدث excretion لل urine مع electrolytes هنا يعتبر مدر هنا نعالجة ضغط

أي دواء يخرج لي ايونات مع ماء نقول عنه يعالج ضغط.

*2) اذا الدواء يخرج فقط ماء H_2O لا غير قد يعالج لي edema يعالج فشل كلوي.

* متى نستخدم Diuretics ؟

1) في حالة CHF :- الفشل القلبي الاحتقاني. يعملو جهاز ايكو يطلع ال ejection fraction حق المريض اقل من 50% بينما الطبيعي 60 الى 70 اي أن القلب مش قادر يضخ الدم الى الكلى بشكل كافي فيحصل عطش في الكلى ويرتفع الضغط ويحصل edema.

* عندما يحصل عطش او تقل التروية الى الكلية تقوم تبيعك تخزن سوائل ترفع الضغط ويحصل عجز كبير وبالتالي يبدا احتقان في القلب وفي الاوعية وفي ال GIT وفي الرئة. تبدأ تورم الاقدام والعيون والجسم كامل يعدين ويدخل المريض على فشل كلوي. فلذلك نفضل نجيب أدوية تشيل السوائل الى الخارج.

2) hypertension stage 2.

3) Glaucoma، hypercalcemia، hyperaldosteronism، عندما يكونو عالي نعطيه مدر.

* دورك في الكيمياء أنه أخلي الدواء يشتغل في proximal، في Distal في loop.

* أي diuretic تخرج بروتينات راح تعمل فشل كلوي.

* أول ما تبدأ الكلية تلعب وتخرج حاجات كبيرة زي البروتينات هنا يكون فشل كلوي لذلك بنجيب البومين في حالة الفشل الكلوي من اجل نعوض الالبومين الذي خرج. أي في حالة الفشل الكلوي ما عاد فية حاجة بالبوابة تخرج أشياء محددة وانما تخرج كل ماهب ودب.

* فالكلية اذا قامت باخراج أشيا essentials زي البروتينات في هذه الحالة يسمى فشل كلوي.

* الكلية وظيفتها اخراج الزائد فقط.

* انا كصيدلي العب في action :- في ←

1) chemical structure of diuretic.
2) site of action
3) Amount of salt taken by patient كمية الاملاح الخارجة
4) intracellular fluid. كمية السوائل.

* كل كلية تحتوي على أكثر من مليون نيفرون ← الذي هو الوحدة التركيبة للكلية.

- اكثر مساحة هي (loop 20-20%) بعدها distal and collecting (7-8%)
- اقل مساحة هي مساحة ال proximal (1-2%)

* أنواع ال diuretics :-

1) osmotic diuretics عبارة عن سكريات حصل لها أختزال فاصبحت أزموزية.
معنى الازموزية انه الدواء يسحب ماء فقط بدون ما يخرج electrolyte من الاقل تركيز الى الأعلى تركيز. الامثله = mannitol ، sorbitol.

* في osmotic عملنا أختزال لا لحول OH أصبحو معاد هم سكريات أصبحو ازموزية. لذلك أمراض السكر سبحان الله يتحول حقنا السكر الى سربتول يروح الى الكلية يشفط لك ماء وخرجه.

* لماذا أصحاب السكر يتبولو كثير polyuria ؟؟

من كثر زيادة السكر في الجسم يحصل له أختزال يحصل أختزال لل Gulcose الى sorbitol والسربتول يشتغل على الأزموزية وبالتالي يسحب ماء من الكلى الى الخارج
ولذلك يقال الشخص يتبول كثير polyurine.

* لكن الشخص الطبيعي الذي سكرة 120 ما راح يعمل هذه الالية ابدا.

* اذا الشخص حصل له نزيف في الدماغ نعطي له مغذية mannitol.

يقوم المنتول يعمل او يشتغل على الازموزية يقوم يسحب السوائل من الاقل الى الاعلى التركيز يسحب السوائل من الدماغ الى الدم وبالتالي تقعت السوائل.

وبالتالي السربتول والمنتول سلاح ذو حدين :-

اذا صرفتهم لمريض ما فيش عنده نزيف قد يعمل لك نزيف وبالتالي قبل صرفهم لازم نعمل أشعة CT من اجل نشوف كمية النزيف وبالتالي نعطيه على حسب يبدأ يسحب سوائل شوية وبالتالي يبدأ المريض يفوق.

* نستخدم mannitol و sorbitol في :-

1) Acute renal failure.
2) Brain edema (Head tromua).

* أنواع المدرات :-

The principal groups of diuretics are:

1.Osmotic diuretics. → water only

2.K^+-Sparing diuretics. → treat hypertension / anti androgen in femal

3.Carbonic anhydrase inhibitors. → علاج glaucoma

4.Thiazide and Thiazide like diuretics. → أشهر المجموعات أكثر كتابة صرف طويلة المفعول للعلاج الطويل (7-8%) تق

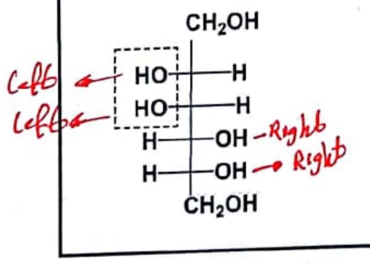
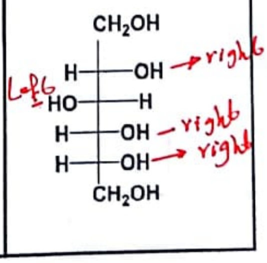
5.High ceiling or Loop diuretics ← * أقوى المجموعات 20-25% * أقصر مفعول * تستخدم في حالات الطوارئ.

1] Osmotic diuretics

تشتغل على الأسموزية سحب السوائل من الأقل تركيز إلى الأعلى تركيز.

عبارة عن سكر مانوز حدث له اختزال.

عبارة عن سكر جلوكوز حصل له اختزال

Mannitol	**Sorbitol**
Used by ***I.V injection***  CH₂OH Left HO H Left HO H H OH Right H OH Right CH₂OH	Used by ***injection***  CH₂OH H OH right Left HO H H OH right H OH right CH₂OH

الالية مهم → **M.O.A:**

They are ↓ **Mwt comp** freely filtered through Bowmans capsule into renal tubule, have limited reabsorption due to high H_2**O solubility**

When given as ***hypertonic solution***, causes H_2O to pass into tubule producing diuretic effect (i.e prevent its reabsorption).

Uses: [*Not used for edema in CHF*]

1.Used in ***acute renal failure.***

* أكبر عشق في الحياة عشق الصوديوم للماء مايخرج لوحده الا ويخرج معه ماء.

2) K-sparing diuretics :- تشتغل في collecting duct وفي late distal tubule

- تعمل خزن للبوتاسيوم تعمل Strong hyperkalemia.
- توقف الألدوستيرون. تشتغل بنسبة 8%
- تفس شكل الالدوستيرون لكن أكبر منه. Antagonist.

* الالدوستيرون في الحالة الطبيعية :- يعمل Na-water retension وبالتالي يرفع الضغ

- hypertension
- hypokalemia ← يرجع صوديوم ويخرج البوتاسيوم الى البول وبالتالي يحدث -
- alkalosis in blood → due to loss of H+

* لما نوقف الالدوستيرون بواسطة Spironolactone :- يحدث العكس

1- Na-water excretion → ↓ B.P
2- strong hyperKalemia.
3- acidosis in blood.

* زيادة البوتاسيوم يعمل Bradycardia، ونقصه يسبب Tachycardia.
لذلك في الادوية المدرة فيه ادوية ترفع K وادوية تقلل لذلك نضطر نجيب combination من اجل ما يحصل arrhythmia

الخلطات مهم في الاختبار

* لماذا لا يخلط ACEI مع K-sparing ؟
بسبب ان ACEI تعمل modrate hyperKalemia
و K-sparing تعمل strong hyperKalemia
ولذلك يرتفع البوتاسيوم ويعمل arrhythmia.

* لماذا يخلط K-sparing مع loop diuretics ؟
لان K-sparing تعمل strong hyper K
و loop تعمل strong hypo K وبذلك بيحصل تعادل بينهم.
أسم الدواء في السوق (lasilactone) ← spironolactone + Furosmad.

* لماذا لا يخلط K-sparing spironolactone مع Thizide ؟
لان K-sparing تعمل strong hyper K
بينما Thizide تعمل modrate hypo K
وبالتالي لا يحصل تعادل.

* الموز غني جداً بالبوتاسيوم وكذلك الليمون / البوتاسيوم حلو جداً ليقوي العضلات.

antitistosterion.

* Spironolactone يعطى كمساعد تستخدمه البنات لتوقيف حب الشباب أو زيادة الشعر

س ما علاقة الالدوستيرون وتأثيره على النساء ؟ ولماذا يصرف السبيرونولاكتون في هذه الحالة ؟

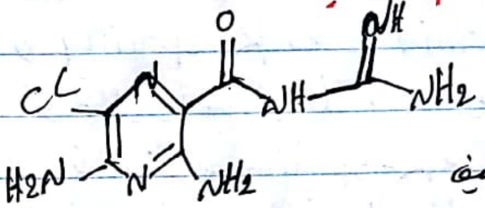
لان الالدوستيرون عبارة عن إستيرويد 4 حلقات يشبه التستوستيرون وزيادة الاندروجين والتستوستيرون عند المرأة يؤدي الى تكيس في المبايض تساقط الشعر وحب الشباب .
لذلك نضطر نجيب Spironolactone لانه يشبه التوستيستيرون من اجل يوقف ال التستوستيرون وبالتالي عالج المشكلة .

* في الرجال التوستوستيرون يتقص الشعر في الراس ويزوده في الجسم .
* بينما في النساء عكس ينظف لها جسمها ويزود شعرها .

* تأثير البرولاكتين وزيادة تكيس المبايض أو العقم عند النساء ؟
↑ البرولاكتين ← ↑ الحليب ← ↓ الاستروجين ← ↓ التبويض ← تشفع على المبيض (تكيسات)

---

* السؤال يقول دواء نزلوه في السوق أسمه Amiloride نزلوه مخلوط مع Thiazide برغم انه من عائلة K-sparing يوقف Na في الكلى في colucting dueb ويعمل hyperKlamea لماذا تم خلطة مع Thiazd بينما لم يخلطوه مع loop ؟



اولاً الدواء يحتوي على guanidine
polar متأين يحتوي على donor و acceptors
امتصاصه ضعيف في GIT ومدة half life ضعيف
يعمل modrate hyper K لذلك خلط مع
Thizad الشرجية modrate hypo K

→ charged
→ polar
→ modrate hyperKalemia

أسمه في السوق moduretic
أو هيدركيال .

Furosemid + Spironolactone → [lasilactone] اسم التجاري
- strong hypo K
- alkalosis

strong hyper K
acidosis
} → وبالتالي يحصل تعادل بينهم.

يستخدم في
1) CHF
2) liver diseases

1) hyperkalemia
2) acidosis
3) hypotension

2] K⁺-Sparing diuretics

→ 1) aldosterone
→ Renal Na Ion channel

M.O.A:

They block Na ion exchange for K and H in distal tubule resulting in increased Na, Cl excretion and almost no K excretion → ↓ B.P

اخراجهم

A] Aldosterone Antagonist

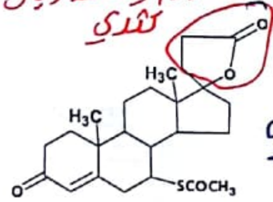
Aldosterone is mineralocorticoid hormone secreted by adrenal cortex and promotes reabsorption of Na, Cl ions that cuase s certain types of odema and ↑ K excretion.

Spironolactone

في السوق ابو ١١ ، 20 مليجم

اذا زاد عند الرجال يعمل تثدي

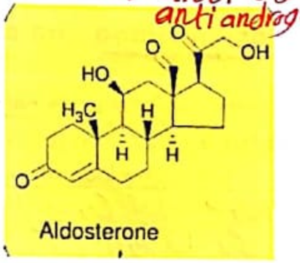
→ as diuretic → ↓ B.P
→ anti-tistosterion
anti androgen



لما قفلنا الاستر أصبحت لاكتون

Spironolactone

→ strong hyperkalemia



Aldosterone

الالدوستيرون يتكون في الكبد

A] Aldosterone Antagonist

Mechanism of action:

- It is competitive antagonist to aldosterone , where it bind to aldosterone receptor in the late distal tubule and collecting system .

It is well absorbed orally and metabolized by liver into active metabolite

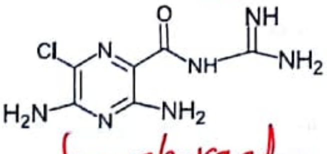
Side effects:

- Hyperkalemia and metabolic acidosis especially in persons with poor renal function

Uses: it is mainly used in combination with other diuretics to reduce loss of K .

B] Inhibitors of Renal Na ion Channel (Direct Acting Diuretics)

Amiloride + thiazide (Moduretic) → more acceptors and doners



- Contain strongly basic guanidine moiety which exist as charged guanidium ion in the pH of most body tissue and fluids , so not completely absorbed.

→ charged
→ polar high
→ less absorption by GIT
→ modrate hyper K so mix with thiazide which is modrate hypo K

Carbonic Anhydrase inhibitors.

تشتغل في proximal تخرج سوائل من (2 - 5%) ضعيفة جداً"

$$H_2O + CO_2 \xrightleftharpoons{\text{carbonic anhydrase}} H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

* يحصل بالجسم انه ثاني أكسيد ^{CO_2} الكربون لما يخرج من الخلايا ... لا يذوب في الدم اذا كان الله سبحانه وتعالى ما خلقش الانزيم Carbonic anhydrase كان الانسان زي البيبسي يخرج غازات لذلك سبحان الله الكربونيك انهدريز يذوب CO2.

* في الحالة الطبيعية يقوم جسمك عن طريق الرئة يخرج H^+ هيدروجين بواسطة أفراغ ثاني اكسيد الكربون وبالتالي يقل الهيدروجين. تفاعل عكسي.

* تقوم الكلية تساعدك تقوم تخرج من H^+ الى urine الى Tubule لما تخرج H يطلع بدلة Na وأكبر عشق في الحياة عشق Na مع H2O يحدث زواج Na مع H2O زواج كاثوليكي، لما رجوع Na مع الماء وبالتالي يرتفع الضغط ، الشخص الذي [illegible] تنفس سريع نبضات قلبية سريعة وضغطة مرتفع.

* ركزوا ، لما H نزل الى Tubule بيكون البول acidosis $^{\text{حامض}}$ ويحصل في الدم alkalosis وبالتالي يكونو متعادلين.

* لأن لما نجي نوقف carbonic anhydrase بالدواء تتوقف الالية السابقة كامل ما عاد يروح H الى البول وما راح يحصل تبادل مع الصوديوم وبالتالي قلل من الضغط. وبالتالي يصبح الدم acidic ويصبح البول alkaline قلوي وكذلك عمل افراغ سوائل نسبة 5% لذلك ما عاد يستخدم لعلاج الضغط لانه يخرج سوائل قليلة ويعمل آثار جانبية بول قاعدي ودم حامضي فرجعوه لعلاج ضغط العين لانه ضغط العين خفيف.

عليه درجتين داخل المحاضرة.

* ما نوع حصوات الكلى التي تتكون عندما يكون البول قلوي؟

← حصوات phosphate

* بينما الحصوات في البيئة الحامضية؟

← Ca- oxaylate

RAF

في الدم acidosis عيوبه
في البول alkalosis

3] Carbonic Anhydrase Inhibitors

M.O.A:

•Those drugs ***act at the proximal convoluted tubule***, their effect due to **inhibition of carbonic anhydrase** enzyme which catalyses the hydration of CO_2 to carbonic acid.

$$H_2O + CO_2 \xrightleftharpoons{\text{Carbonic Anhydrase}} H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

•And this H exchange with reabsorbed Na in proximal tubules so inhibition of this process → decrease proximal tubule reabsorption of Na which excreted as NaHCO3 and carries H2O with it osmotically → acidic blood and alkaline urine

N.B:

•The carbonic anhydrase inhibitors are ***not highly efficient diuretics*** as they inhibit only **2-5%** of reabsorbed Na by acting on proximal tubules. ***Because the most of the reabsorption occurs at ascending loop of henle and distal.***

لما يخرج أو يروح H+ الى Tubule في الكلى يحدث تبادل مع Na و يخرج Na مع H2O
فتزيد السوائل فيرتفع الضغط فيصبح البول حامضي و الدم قاعدي.

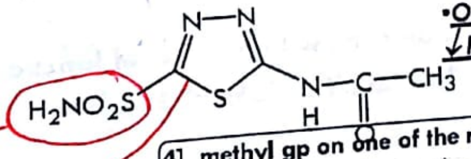
لكن لما اجيب دواء يوقف هذه الآلية ينقص الضغط فيصبح البول قاعدي والدم حامضي ويخرج سوائل 5%
كون الدواء يخرج فقط 5% ويعمل اثارة جانبية بول قاعدي ودم حامضي [illegible] يعالج الضغط
العيون كون ضغط العين خفيف. الجلوكوما

Uses:

An important use of them in treatment of **glauocoma (↑ intraocular pressure)** where they ***reduce the rate of formation of aqueous humor,***

قطر drops يعالج ضغط العين

Acetazolamide



•*Orally active.*

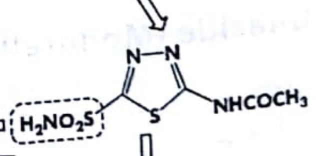
↓IOP → used for ttt of glucoma

1- sulfonamid free

2) attached to ring

SAR

4] **methyl gp on one of the ring N of acetozolamide** *give Methazolamide (active)*

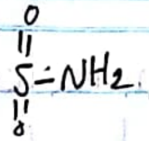


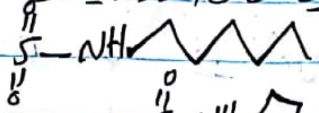
1] **sulphamoyl gp** *essential for activity.*

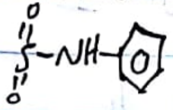
2] **sulphamoyl nitrogen** *must remain unsubstituted.*

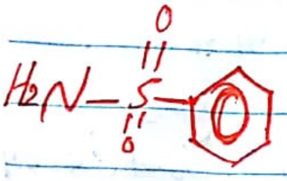
3] **the moiety to which sulfamoyl is attached** *must be aromatic.*

SAR of Diuretics.

١= ان يكون عندة sulfonamid 
$-S(=O)_2-NH_2$

2= ان تكون free حرة (مجموعة NH_2 غير متصلة بأي ذرة)
اما اذا اتصلت بمجموعة اليفاتية فان الدواء يتحول الى anti diabetic


واذا ارتبط NH بحلقة يكون antibacteral 

٣= ان تكون مجموعة sulfonamide مرتبطة بحلقة مع S 

ملاحظة/ كل diuretics فيها S free ما عداً K-sparing فهي الدوستيرون.

Thiazide

* يشتغل في distal يمنع اعادة امتصاص Na، Cl، K
عيبة يعمل hypoKlamea
يشتغل في Distal على (channel، protein، receptor، ATpase pump) كلها عبارة عن مسميات لبروتين موجود في distal.

الالية تقوم ال pump ترجع Na الى الدم ترجعة مع H_2O فيصير يحصل الضغط ارتفع.
لكن لما اجي اوقف pump بدواء يحصل ينقص Na و Cl مع H_2O وبالتالي ينقص الضغط.

سؤال لماذا Thiazide - ينقص في البوتاسيوم يعمل hypo K برغم ليس له اي علاقة؟ ٣ درجات
اولاً قلنا ان الثيازايد لن تسمح برجوع Na تعمل له طرد فهنالك سبحان الله أول ما يوصل Na الى collecting duct يقوم الالدوستيرون يشوف ان الصوديوم الذي رايح يخرج مليان يقوم بهذة الحالة بمسك شوية Na ويقوم بطرد بوتاسيوم (اوة ابن الذينا)
هوة عمل الالدوستيرون يعمل احتباس وبنفس الوقت يقوم بطرد بوتاسيوم وبالتالي يحصل modrate hypo K.

هل البوتاسيوم تنقص بعملية Direct او indirect؟ بعملية indirect لانها عمل الالدوستيرون.

* الشيء الحلو الثاني الوحيد من Diuretics الذي يعيد الكالسيوم الى الدم هوة Thiazide وبالتالي يحصل hyper Ca في الدم ولذلك يعطى في حالة postmanupaud مابعد فترة سن اليأس بعد انقطاع الدورة الشهرية فيحصل osteaporosis هشاشة في العظام لذلك اذا المرأة عندها osteoporosis احسن Diuretics لها هوة Thiazide يعمل اعادة الكالسيوم الى الدم فيساعد على زيادة الكالسيوم في العظام.

اذا زاد K يحدث ← brady cardia arrthymia
اذا نقص K يحدث ← Tachy cardia arrthymia

Na/Cl ATapase توقف
[Co-Transport]

4] Thiazide and Thiazide like diuretics.

5-7%

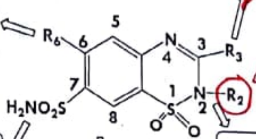
Benzothiadiazine derivatives

- Their site of action is the distal tubule, they are **saluretic** (inhibit reabsorption of Na, Cl, H_2O).
- They **also increase the excretion of** K, Mg and HCO_3 → **K depletion may occur** → accompanied with **K^+ therapy**. → Modrate hypo K

2] The 3-position or R3 is the site of modification where its substituents determine potency and duration ,
lipophilic gp increase lipid solubility giving compounds with longer duration of action.

Cl , F or ⬠ → will increase lipophilicity.

4] An electron withdrawing gp (Cl , Br , CF3) is necessary at position 6 to increase lipophilicity, duration and activity.



اذا جات H استطيع اخليه ملح عشان I.V لحقن

5] Sulphonamide gp is essential
1) must be META to other sulfamoyl
2) must be free — سلفونات حرة
3) must attached to aromatic ring — ومربوطة بحلقة

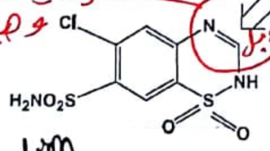
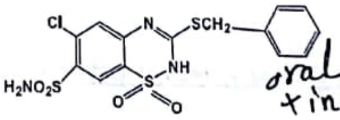
1] The 2-position may contain small alkyl gp as
Methyl —> methylclothiazide
If R_2 is H —> Acidic —> form Na salt for injection

6] Substitution at 4,5 or8 with alkyl gp decrease activity.

في الامتحان حدد اليهم oral only و I.V + oral مهم جداً

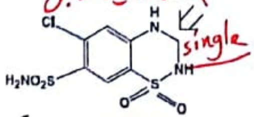
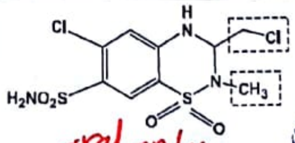
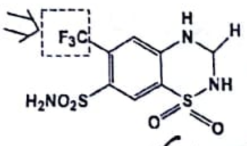
Thiazide diuretics

-

Chlorothiazide	Benzothiazide غير موجود في اليمن
الفرق ما بين كلوروثايزايد و هيدروكلوروثايزايد الدبل فقط  دبل double oral and injection **PROTOTYPE**	يعني فيه حلقة  oral + injection

N.B: electron withdrawing effect of SO_2 gp ***assist the ionization of N at position 2***, giving ***acidic*** character to thiazide ,so it is possible to make ***Na salt used for I.V injection.***

Hydrothiazide diuretics

Hydrochlorothiazide	Methylclothiazide	Hydroflumethiazide
مافيش دبل  single oral and injection	 oral only high lipophily orall only	 inj oral and injection

ال Thiazd ممنوع في حالة Gout لأنه يزود uric acid

Side effects:

•Electrolyte imbalance → **HYPOKALEMIA** (↓ K) due to increased elimination of K ions as well as Na, Cl and Mg, so K and Mg supplement is given.

Carbonic anhydrase inhibitor	Thazide
1) sulphanamid 2) free 3) aromatic ring يشتغل في proximal الاعراض الجانبية → acidosis in blood → alkalosis in urine يعالج فقط العين	1) sulphanamde 2) free 3) حلقة بنزين تحتوي على 2 N يشتغل في distal 1) hypertenison يعالج 2) hypercalcemia يعمل 3) hypokalemia يعمل → side effect

سؤال لماذا like thazde تظل فترة أطول في جسمك ؟

لأنه ارتباطه ببروتين الدم أكثر قامت الكربونيل $C=O$ ارتبطت بالبروتين الدم اعلى وبالتالي اصبح مدتها duration أعلى .

الدواء لما يكون مدته duration عالي يكون الاخراج مدته قليل ويكون half life عالي وارتباطه بالبروتين أعلى .

Thiazide like diuretics

شبيهة بالثيازايد عملوا بدل $S=O$ عملوا $C=O$ حولوها من Thiazd الى like Thiazd

أصبح الدواء بدل ما يطول من 6 الى 8 ساعات بيطول من 24 الى 48 ساعة .

•They are ***not benzothiadiazine*** but their site of action, efficacy, electrolyte excretion pattern and adverse effects ***resemble thiazides***

•They ***contain C=O gp instead of O=S=O,*** have ***long duration of action*** due to ***strong binding to protein.***

•**Side effects: Hypokalemia.**

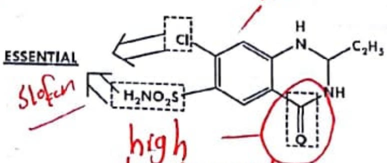
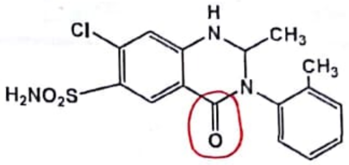
الفرق ما بين Thiazd و like Thiazd ؟

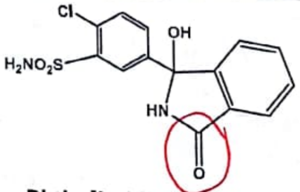
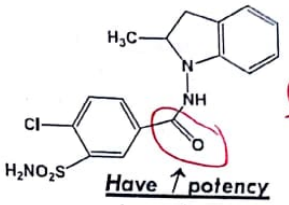
Thiazide	Thiazide like
① تحتوي على مجموعة $O=S=O$	① تحتوي على $C=O$ كربونايل
② short duration	② long duration
③ weak binding protein	③ strong binding protein.

سلفون وحرة free، و aromatic احداهما
يجب تكون الاشياء مقدسة في الشكل
ضف حلقتين ضف ثلاث ماتفرقش تزويد
الحلقات هو فقط من اجل lipophilicity من
اجل duration

لما تكون ٣ الاشياء مقدسة فالم توجد ضاع الدواء

like thiazide

Quinethazone	Metolazone
 Has duration of 18-24 hr	 Has duration of 12-24 hr while chlorothiazide has duration of action 6-12 hr.
Duration of Quinthazone > Metolazone > Chlorothiazide	

Chlorothalidone	Indapamide
 **Phthalimidine derivatives** Has long duration 48-72 hr ,can be given 3 times a week	في السوق نسمية كترالكس  ***Have ↑ potency*** ***Long duration*** **Side effects:** GIT problems and hypokalemia

في الحالة الطبيعية	Loop عند استخدام الادوية
- Na-water retension → hypertension	↓ hypotension
- K^+ → hyperkalemia.	- sever hypokalemia
- mg^{++} → hypermagnismia	- hypomagnismia
- cl^- → ↑cl	- ↓cl
- ca^{++} → hypercalcemia	hypocalcemia
- H → acidosis in blood	- alkalosis in blood

5] High Ceiling or Loop Diuretics

→ They inhibit Na/K/2cl transporter

They are known as HIGH CEILING → as they give the highest peak of diuresis than other diuretics [more potent than Benzothiadiazine > Carbonic anhydrase inhibitor].

- **The main site of action is in the thick ascending limb of loop of Henle [impermeable to water and permeable to electrolytes] where they inhibit the luminal $Na^+/K^+/2Cl$ transporter , also affect distal and proximal tubule.**
- **It causes excretion of Na, Cl, K, Ca, Mg and HCO_3, excreted unchanged**
- Have **quick onset** (30 min) and **short duration** (6 hr).

س/ لماذا يعتبر الloop اقوى من Thiazide عشر مرات ؟

① يسبب المساحة كبيرة في loop surface area 20-25 %

② بسبب وجود COOH فالصفة الحامضية حقه عالية ، يتأين سريع وبالتالي يخرج سريع من الكلى.

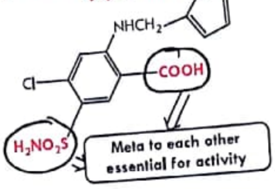
مهم جدا

* SAR of loop :-
1- sulphonamide
2- Free
3= aromatic ring
4 = COOH حامض

Furosemide [Lasix®] (20-40 mg)

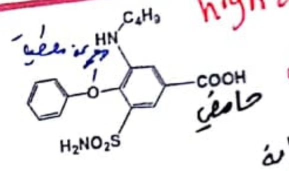
less absorption

بسبب وجود حامض أكثر فيتأين في GIT ↑ السعة و بالتالي تزيد الحامضية فيتأين بسرعة و بالتالي يقل الامتصاص.



Bumetanide (Burinex) (1mg)

high absorption



البرينكس اقوى من الفوروسمايد 50 مرة ؟

الإجابة

Bumetanide → has a phenoxy next to the sulfonamide and the amino group is shifted from carbon 2 to 3. It's activity is increased by 50x > furosemide
More active than furosemide by 50 times

- Fursemide is stronger acid than thiazide due to free COOH → Has saluretic effect 8-10 times that of thiazide but has short duration 6-8 hr.
- Used orally and parenterally in treatment of edema, CHF and hypertension
- Ethacrynic acid , Furosemide , Bumetanide → acidic drug → Acidity is important to access the kidney (hydrophilicity).They are excreted unchanged (i.e: not metabolized in the kidney). They can be used in emergency(i.e as injection),

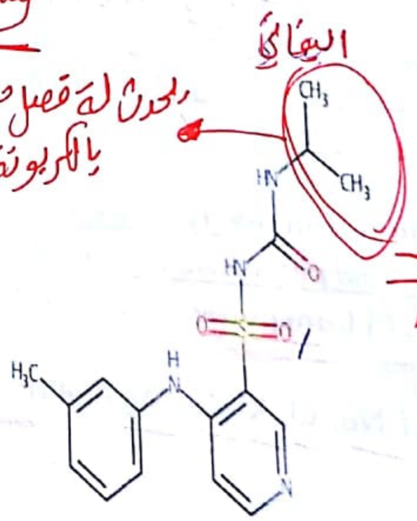
CHEMICAL STRUCTURE OF 3= TORASEMIDE: → 10-20mg

في السوق اسمه دينور

→ prodrug

البيوتيل

يحدث له فصل داخل الجسم ويرجع free لانه ارتباط الNH بالكربونة ضعيف ضعيف تحدث demethylation

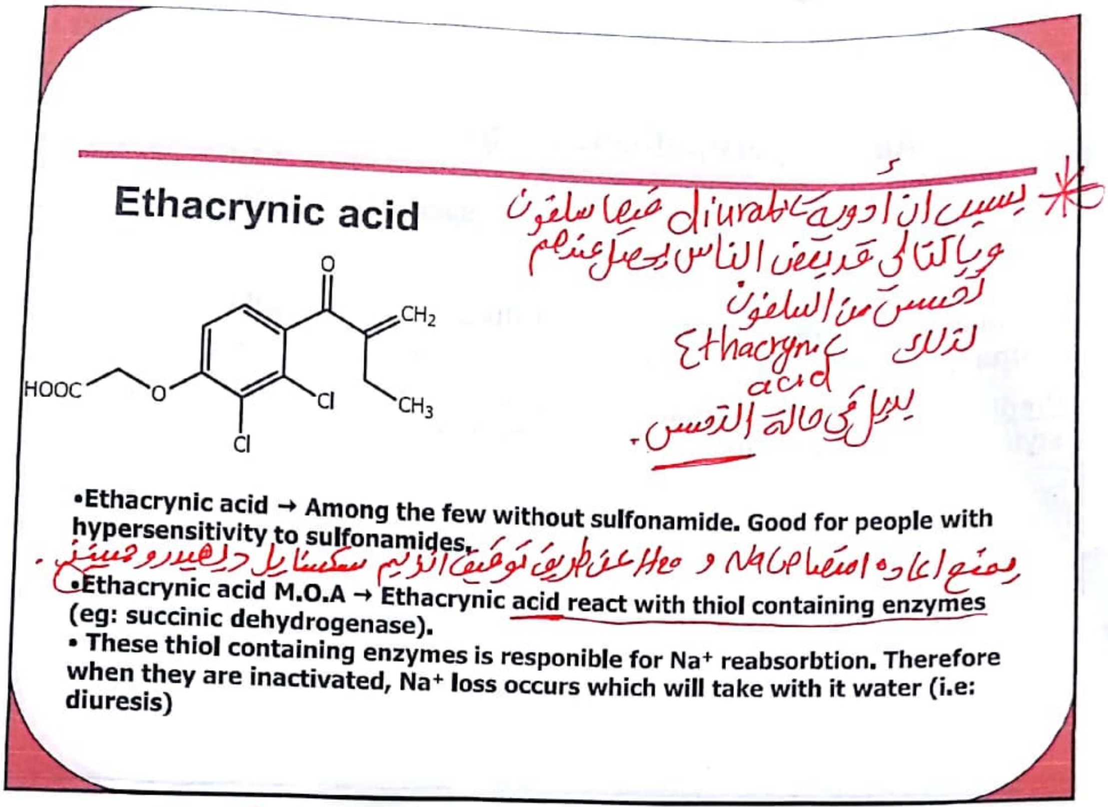


↑ duration
↑ lipophilicity

Torasemide long duration Than Furosemide

رتب حسب الاعلى duration

Torasemide > Furosemide > Bumetanide



Ethacrynic acid

* يسبب ان أدوية diuretic فيها سلفون وبالتالي قد بعض الناس يحصل عندهم تحسس من السلفون لذلك Ethacrynic acid يدخل في حالة التحسس.

- Ethacrynic acid → Among the few without sulfonamide. Good for people with hypersensitivity to sulfonamides.

يمنع اعادة امتصاص NaCl و H_2O عن طريق توقيف انزيم سكسنايل ديهيدروجينيز .

- Ethacrynic acid M.O.A → Ethacrynic acid react with thiol containing enzymes (eg: succinic dehydrogenase).
- These thiol containing enzymes is responible for Na^+ reabsorbtion. Therefore when they are inactivated, Na^+ loss occurs which will take with it water (i.e: diuresis)

* لماذا يتم صرف سبيرولانولاكتون مع فروسومايد لأمراض الكبد ؟

امراض الكبد يحصل عندهم ascites استسقاء السوائل تكون كثيرة ولذلك الفوراسومايد يشيل السوائل و السبرونولاكتون يشتغل على الالدوستيرون وبالتالي يخفف الضغط التي عند المريض .

* لماذا في حالة الشخص الذي عنده سوائل كثيرة اوقات الفوروسومايد ما يشتغل ؟

لما يكون عند الشخص سوائل كثيرة في الجسم يجي الشخص يشرب الفوروسومايد ما يمتص ليس العيب في الفوروسومايد وانما العيب كثرة السوائل في الجسم لانه الدواء ايوني وبالتالي شي طبيعي جداً ما يمتص .

أحلى دواء في هذه الحالة هو Bumetamide يشيل السوائل ويعمل ادرار بشكل ضخم .

أ سهيل عبد الجبار ريشان
21 مستقر صيدلة

الخلطات تبع الادوية مهم جداً في الاختبار.

1) ACEI / ARBS + loop diuretics → لا يصلح
modrate hyper K — strong hypo K — so imblance ← بسبب

2) ACEI / ARBS + hydrochlorothiazide $\xrightarrow{\text{H } \frac{50}{12.5}}$ يصلح في السوق اسم الدواء كنزار
- modrate hyper K — modrate hypo K — so balance يحصل توازن

3) Loop diuretic + Thiazide → لا يصلح بسبب
strong hypokalemia — modrate hypokalemia — so Imbalance.

4) Loop Furosemide + K-sparing spironolactone → يصلح
strong hypokalemia — strong hyperkalemia. اسمه في السوق لازكتون

5) loop + Amiloride → لا يصلح
strong hypo K — modrate hyper K

6) Thiazide + Amiloride → يصلح
modrate hypo K — modrate hyper K — اسمه في السوق مودريتك وميدبكال

اسئلة مهمة من diuretics في الامتحان.

1) ال mechanism كامل حق Thiazide ، loop ، K-sparing ، carbonic anhydrase
2) SAR حق diuretics
3) اي من Thiazide يعطى oral only و oral and injecting
4) الفرق بين likethazide و Thiazide
5) الفرق بين loop و Thiazide ؟.
6) الفرق بين furosmad و buronix لماذا ~~Furosmad~~ buronix اقوى 50 مرة من Furosmad ؟
7) لماذا loop اقوى من Thazid عشر مرات ؟
8) رتب حسب duration half life و Furosmad و buronix ، Torasemide ؟
9) الالية تبع Ethacrynic acid ومتى يستخدم ؟
10) الخلطات لماذا ؟

بالتوفيق للجميع

Hyperlipidemia

* أكبر هدية تقدمها لابوك ولأمك هي anti-hyperlipidemia drugs.
أي زيادة في مستوى cholesterol وزيادة في LDL وزيادة في Triglycerides

* Hyperlipidemia تؤدي الى :-

1) atherosclerasis   3) hypertension   5) CHF
2) heart disease   4) Angina   6) Ischemia.

س = لماذا الله سبحانه وتعالى خلق لنا نواقل HDL و LDL ؟
لكي تنقل الكلوسترول الى الكبد، فية نواقل تنقل كلوسترول وتراي جلسرايد وفية نواقل تخصصها تنقل كلوسترول وشوية تراي جلسرايد.
المتخصص في نقل الكلوسترول هوة LDL يأخذ الكلوسترول الى الخلايا، بينما VLDL تخصصة نقل التراي جلسرايد الى الخلايا.

س = لماذا خلق الله سبحانه وتعالى نواقل للكلوسترول لماذا لا ينزل الكلوسترول من نفسة الى داخل الخلايا ؟
خلق الله سبحانه وتعالى النواقل في أجسامنا لانه الكلوسترول دهني fatty molecule ولا يذوب في الدم وايضا خلق الله النواقل من أجل تحمينا من الجلطات ... اذا نزل الكلوسترول في الدم يعمل atherosclerosis حيترسب لانه سيتحول لحلقات، وبالتالي من أجل نحافظ على عدم ترسبة في الدم نجيب لة ناقل lipoproteins يمسكة من الدم ويحطة داخلة وينقلة من الدم بدون ما يذوب أو يترسب ويأخذة الى الخلايا ويعمل لة release يخزنة هناك.

* قد يرتفع الكلوسترول عند الشخص ويجية جلطة وهوة مش داري وبعد بن يدخل Angina والله يرحمة
* كلما كان الناس obeses كلما كانت هناك مشاكل في السكر..

* كيف يحصل تراكم الكلوسترول في الاوعية الدموية ؟
يبدأ اولا يرتفع LDL يقلل الـ NO الذي يعمل V.D فيصبح الشريان less elastic اقل مرونة يصبح hard، لما تقل حقة المرونة الـLDL مرتفع يحاول يأخذ الكلوسترول الى الخلايا والخلايا مليان يرجع LDL يأخذ الكلوسترول الى الشرايين فيقوم يرسبة في Lumen حق الشرايين يبدأ يكبر يكبر مما يسبب atherosclerosis تصلب وبالتالي يؤدي الى Angina، نرجع نجيب أدوية او قد نعمل دعامة لما نعمل دعامة يعني أن الشريان قدوة صلب وبالتالي تحاول الدعامة تعمل لي توسيع تحاول توصل لي الدم بشكل أكبر وهذا هوة atherosclerosis الذي يحصل قد يؤدي الى hypertension و Angina و ischemic heart disease.

RAJ

- أبوك بعد سن 40 او 45 سنة، امك بعد 40 سنة اذا انقطعت عنها الدورة الشهرية ابدأ تابعهم اعمل لهم lipid profile اذا كنت تحبهم.
- المرأة مادام والدورة الشهرية عندها طبيعية ماتخافش عليها من القلب ولا من ال LDL لانه الاستروجين عندها ينقص ال LDL وهذه نعمة انعم الله بها على النساء، من سن 12 سنة من سن البلوغ حتى سن 45 تعيش حياتها لمس لمس بعد 45 سنة ترجع لك مثل السيارة شاص.
- الاستروجين متميز يشل Ca الى العظم حق البنت ينقص الكلوسترول وبالتالي تلاقي الجلطات عندهن قليل.
- النقرس Gout يرفع الكلوسترول لانه يعمل لك uric acid imblance في الجسم وبالتالي حقه ال excretion يحصل imblance يحصل تغيير في intensity حق lipids يجيب اشارة الى الكبد انه يعمل يزود من lipidem وبالتالي يحصل hyperlipidemia.
- أوقات الشخص قد يكون نحيف ويكون عنده الترايجلسرايد عالي مش شرط ان يكون سمين.
- فيه معانا Chylomicrons تنقل 90% من الترايجلسرايد من الامعاء الى الدم.
- وفيه VLDL ← ينقل 60% ترايجلسرايد بينما ينقل 15% كلوسترول / VLDL تخصصه ينقل TRG عندما نشوف VLDL مرتفع فان الشخص عنده TRG
- LDL السيئ ← تخصصه ينقل cholestrol ينقل 50% كلوسترول وينقل 8% TRG

الطيب HDL ← يرجع معه 50% بروتين و 17% كلوسترول و 5% ← TRG

س/ أيهما أفضل لي ازود ال HDL أو انقص ال LDL ؟

- انقص ال LDL لانه LDL ينقل 50% من الكلوسترول بينما ال HDL ينقص او يرجع 17% فانا اوقف ابو 50%

- الكلوسترول أقل من 200 طبيعي، من 200 الى 240 ← Borderline عادة بادي يرتفع
فوق 240 mg يعتبر high، بعض القترات تعمل 200 الى 240 طبيعي لكن الافضل لازم يكون أقل من 200

- ال LDL اذا كان اقل من 100 طبيعي
الى حد 180 يعتبر borderline
الى حد 160 يعتبر high
الى حد 190 mg/dl يعتبر very high

RAF

الوقاية :-

* نقص الدهون الـ saturated حاولوا تأخذوا unsaturated زي omega 3 و زيت الزيتون
نحاول نأخذ الاعشاب الطبيعية زي الكركم الهرد خيرة منه شراب على شكل عصير أو تخلطه
مع الحليب تخلي الامعاء زي الفل تخلي مناعتك تمام ينظف free redical.

* نحاول نمشي نتريض من اجل ننقص الوزن.

* اذا البنت عندها تكيس في المبايض و الدورة تجيها بعد ٤ أشهر، اذا نقصت وزنه ١٥ الى 8 كيلو ..... تتحسن حالتها بنسبة ٦٠ % أحلى من الأدوية، في التكيس حق المبايض يسمن ال back والباقي كله نحيف، راح نشرحه لكم عندما ندرس الهرمونات.

نبدأ الادوية :-

1- Drugs effect lipoproteine catabolism. أدوية تكسر النواقل (القوارب)
2- Drugs effects lipoproteine synthesis. أدوية تمنع تصنيع النواقل (القوارب)
3- statins [HMG-CoA Reductase inhibitors] توقف تكوين الكلوسترول.

الان ركزوا معي كيف بنربط المعلومة بالواقع من اجل ماتنسو !

الصوماليين لما يجوا من أفريقيا الى عندنا الذي ينقلهم القوارب الذي هي بال LDL تعتبر الصوماليين الكلوسترول و الـ LDL القوارب التي ينقلهم الى عندنا و اليمن هي الشريان حقنا... مش انه لما يجوا الى عندنا يعملوا لنا بطالة وزحمة وأزمة يعملوا لنا جلطات معاد تحصل حاجة الا وارتفع سعرها طيب كيف نمنعهم !-

اولاً اما انه أكسر القوارب التي ينقلهم catabolism
أو امنع تكوين ال lipoprotein الذي يشتروا القوارب امنع تصديرها.
هذولا الاليتين يشتغل في الترايجلسرايد، يا أكسر القوارب يا امنع تصنيعها وتصديرها.

* بينما الالية رقم ٣ توقف تكوين الكلوسترول اسمها هجج HMG.

Anti-Hyperlipidemic Drugs

زيادة زيادة زيادة

Hyperlipidemia : means ↑ cholesterol , ↑ triglycerides , ↑ LDL or imbalance between LDL / HDL ratio

This may **lead to** atherosclerosis , heart disease , [especially if in coronary arteries] , hypertension , CHF , Angina , Ischemia.

العوامل المساعدة لحدوث hyperlipidemia

Predisposing factors : 1) Genetic , 2) Age , 3) Gender , 4) Gout , 5) Smoking , 6) Life style , 7 Stress , 8 Hypertension , 9= Obesity , 10 Diabetes

Hyperlipidemia

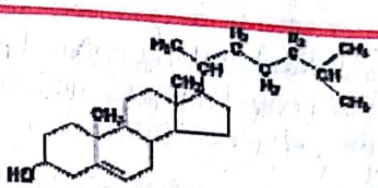
> **Overview:-**

- **Hyperlipidemia** → elevated concentrations of any or all of the lipids in the plasma, including Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, etc..
- **Cholesterol** is a waxy substance that's found in the fats (lipids) in blood. While body needs cholesterol to continue building healthy cells, high cholesterol can increase risk of heart disease.

Blockage in right coronary artery

Hyper lipidemia

- Cholesterol

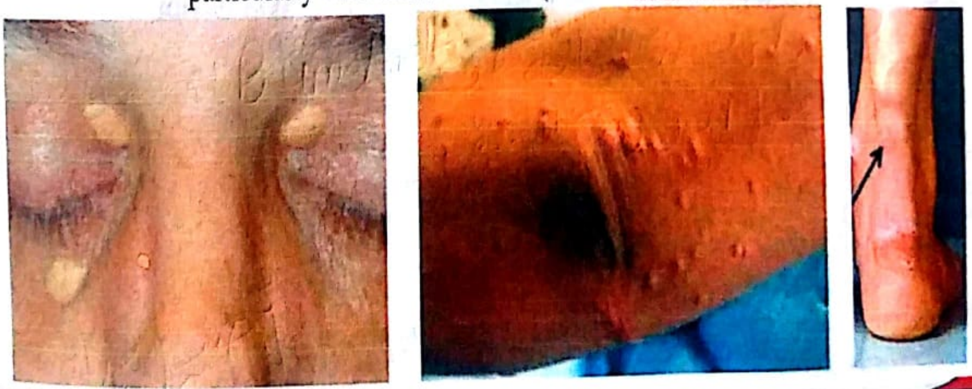


- Most cholesterol is not dietary in origin; it is synthesized internally.
- Cholesterol (lipid) do not move alone in blood, it must be carried on natural carriers called LIPOPROTEINS.
- Since cholesterol is a fatty molecule, it cannot dissolve in blood and so it has to be transported round the body by particles known as low-density lipoprotein (LDL) or high-density lipoprotein (HDL). that encircles a variety of fatty acids, keeping them soluble in the aqueous environment of the blood supply .

Symptoms:-

هنا في الحالات الشديدة يترسب الكلوسترول على الجسم

- High cholesterol levels normally do not cause any symptoms.
- Cholesterol may be deposited in various places in the body that are visible from the outside, such as in
  - Yellowish patches around the eyelids (Xanthelasma Palpebrarum).
  - The outer margin of the iris (arcus, senilis or cornea).
  - In the form of lumps in the tendons of the hands, elbows, knees and feet, particularly the Achilles tendon (Tendon Xanthoma).



LDL serves to transport cholesterol and triglycerides from the liver to the peripheral tissues. When a cell requires cholesterol, it produces LDL receptors which are placed in the cell membrane

HDLs are lipoprotein particles that carry fatty acids and cholesterol from tissues back to the liver, where they are metabolized and excreted

it is desirable to see an increase in the HDL (the "good" lipoprotein) because of the protective nature of its properties against the development of atherosclerosis and a decrease in the LDL

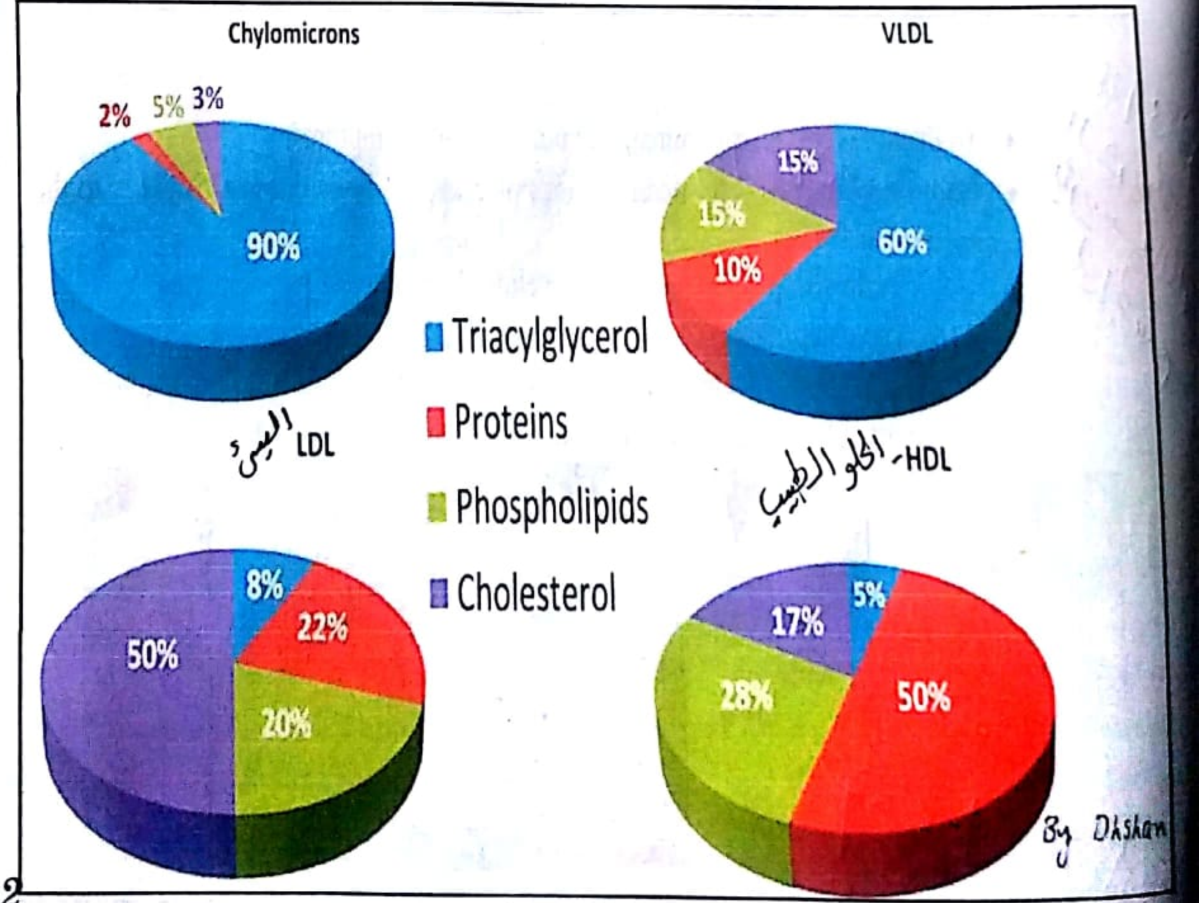


TABLE 43-1 **Cholesterol Level Analysis**

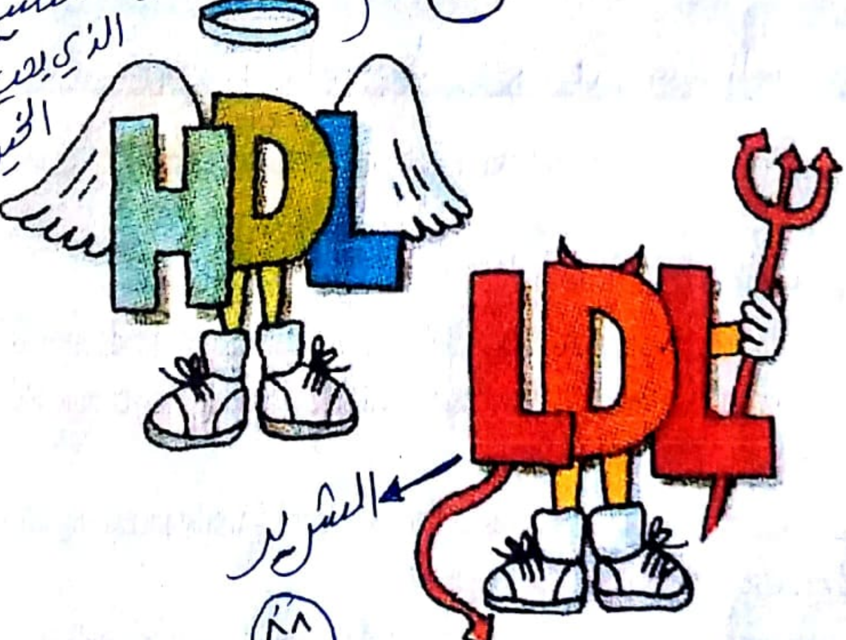
TOTAL CHOLESTEROL LEVEL*	CATEGORY
Less than 200 mg/dL	Desirable
200–239 mg/dL	Borderline
240 mg/dL and above	High
LDL CHOLESTEROL LEVEL*	**LDL CHOLESTEROL CATEGORY**
Less than 100 mg/dL	Optimal
100–129 mg/dL	Near optimal/above optimal
130–159 mg/dL	Borderline
160–189 mg/dL	High
190 mg/dL and above	Very high

*Cholesterol levels are measured in milligrams (mg) of cholesterol per deciliter (dL) of blood.

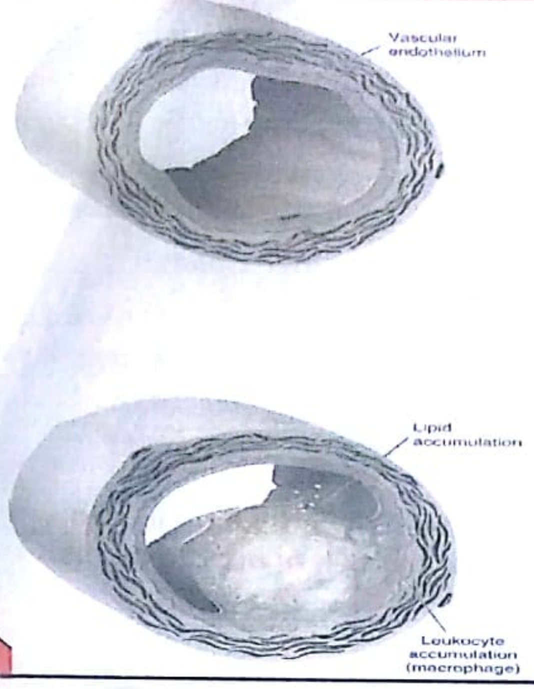
الهدف من المعالجة

The main goal of treatment in patients with hyperlipidemia is to lower the LDL to a level that will reduce the risk of heart disease.

تقليل LDL


الطيب المسكين الذي يحب الخير لك
HDL
LDL
الشرير

An increase in serum **lipids** is believed to contribute to or cause atherosclerosis, a disease characterized by deposits of fatty plaques on the inner **walls** of arteries.



Process of atherosclerosis

ادارة

Management:-

Non-pharmacological management

- Reduce intake of saturated and trans-unsaturated fat to less than 7-10% of total energy
- Reduce intake of cholesterol to < 250 mg/day
- Replace sources of saturated fat and cholesterol with alternative foods such as lean meats, low-fat dairy products, polyunsaturated spreads and low glycaemic index carbohydrates
- Reduce energy-dense foods such as fats and soft drinks, whilst increasing activity and exercise to maintain or lose weight
- Increase consumption of cardio protective and nutrient-dense foods such as vegetables, unrefined carbohydrates, fish, pulses, nuts, legumes, fruit etc.

Anti-Hyperlipidemic Drugs

[I] **Drugs affect lipoprotein catabolism** ① أدوية تكسر القوارب VLDL

[II] **Drugs affect lipoprotein synthesis** ② أدوية تمنع تصدير او تصنيع القوارب.

[III] **Statins [HMG CoA Reductase Inhibitors]** ③ أدوية توقف الصج HMG

* الكلوسترول سبحان الله هذة ال bile المرارة، شفتو لما نذبح بنخاف أوقات من المرارة اذا انفجرت لانها ابتطلع دهون وبتعمل مشاكل نرجع نقصها ونرجعها بعيد.

* هذة bile خلقها رب العالمين من أجل تذوب الدهون الطبيعية التي بناكلها من سمنة من fatty acid تذوبها لما تذوب، فية بعض الادوية زي الرويال تخليك اسهال اسهال واصل، تقوم تمنع امتصاص الدهون والزيوت، انت لما منعت امتصاص الدهون والزيوت نقصت من الدهون وخففت من الدهون الموجودة في adipose عندك وبالتالي خففت من السمنة.

أيضا فية دواء اسمة زينكال Xenical فرنسي سعرة ٧٠٠ دولار هذا الدواء يمنع امتصاص الدهون في الأكل، فيخلي الشخص حقة البراز soft ليش ليس لانة لما تمنع امتصاص الدهون خرجت الدهون مع البراز فجعلة لين الاسم العالمي لهذا الدواء أورليستات.

* لما أجيب دواء يمسك bile هل بيحصل digestion لدهون لا وبالتالي نقصت الدهون لكن ضعيف مش قوة لماذا؟ لانة يشتغل local لا يدخل الى الاصل.

Cholesterol

↓

Bile salts

↓

Bile salts + Bile acid sequestrants

↓

Insoluble complex

↓

Feces

لما يجي الدواء يمسك ال bile يضطر الجسم يصنع Bile من الكلوسترول و TRG وبهذة الطريقة يقل الكلوسترول والترايجلسرايد.

* انا لما انقص من الكلوسترول وانقص من الدهون كأنة نقصت من النواقل دواء اسمة كلوسترامين.

هذا الكلوسترامين هوة دواء Ionic exchange resins لانة مع bile Ionic bond مع bile مايذوبش unsoluble وبالتالي يقلل من ال bile يسحب bile ولما يسحب bile تنقص ال bile تقوم ال bile المرارة تسحب كلوسترول وترايجلسرايد من الجسم علشان تستعيد تكوين bile جديد وبالتالي نقصت من الكلوسترول ونقصت من الترايجلسرايد.

دواء الكلوسترامين هوة دواء treatment وليس prophylaxis وقائي

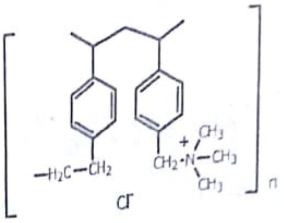
يعطى بجانب ادوية اخرى تنقص من الدهون.

[I] Drugs affect lipoprotein catabolism

M.O.A:

•They *exchange their anion with bile acid* → binding with bile acid *forming insoluble resin* that is rapidly eliminated → ↓↓ bile acid in body.

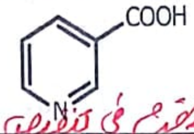
Cholestyramine [Questran®]



[II] Drugs affect lipoprotein synthesis

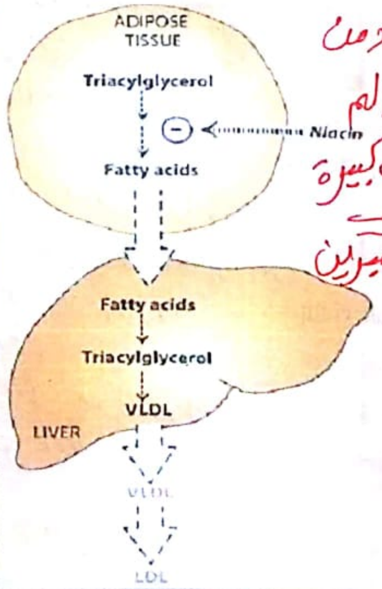
[i] Nicotinic acid & its derivatives

M.O.A: Inhibit lipolysis → ↓ release of free fatty acids & triglycerides from fatty tissues → ↓ **synthesis of VLDL & LDL.**



Nicotinic acid [Niacin]

* فيتامين B3 اسمه Nicotinic acid
الوحيد من فيتامينات B-complex الذي يستخدم في تقليل TRG
يقوم بتثبيط ال lipolysis لتحويل الدهون الى طاقة وبالتالي يمنع تحرير Fatty acid الى الدم فما يؤدي
الى تقليل TRG و LDL

Side effects	**Niacin Flush** - An intense cutaneous flush (accompanied by an uncomfortable feeling of warmth, and severe itching or tingling). - Administration of aspirin prior to taking niacin decreases the flush. **Hyperuricemia** - Niacin inhibits tubular secretion of uric acid.  ADIPOSE TISSUE Triacylglycerol Niacin Fatty acids Fatty acids Triacylglycerol VLDL LIVER VLDL LDL

ف يعمل هرش في الجسم لانه يزود من البروستاجلاندين.
الهرش معناه احمرار في الجسم مع الم زي النار لأن الدم يروح بكميات كبيرة جدا وبالتالي يعمل سخونة بسبب البروستاجلاندين لذلك يعطي اسبرين من اجل يوقف البروستجلاندين.

ال B3 و Cholestyramine
هية وقائية prophylaxis
أعطيها بجانب ادوية.
لكن اذا اشتري دواء
متخصص بالترايجلسرايد
اسمه **Fibrate**

Fibrate

تشتغل على VLDL، ضعيفة في حالة الكلوسترول.

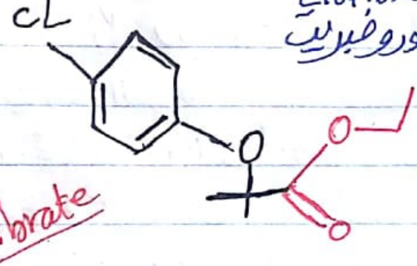
—O— $\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O$

* أول دواء أدرسكم اياه في الكيمياء الدوائية فيه استر و ايثر لما تحصلو دواء اوشكل فيه ايثر واستر في نفس التركيب قولو عنه والله انه fibrate لأنه لايوجد دواء زيه.

* مادام فيه استر $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-O اذن سهل للكسر و بالتالي يجي داخل أقراص محمية ويوضع بعيد عن الحرارة والشمس.

هذا الدواء يعتبر أستاذ في التراي جلسرايد لكن طالب في الكلوسترول.

فية معانا ادوية اسمها ـ كلورو ـ وايتو، وفينو ـ وجيمو فيبريت

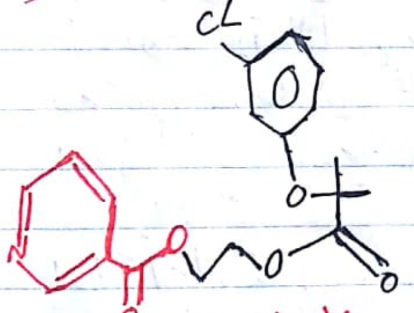


clofibrate

* شوفو الشكل هذا هوة الاصل Lead Compound اسمه كلوروفبريت clofibrate

* قامو طلعولنا دواء اخر اسمه Etofibrate من clofibrate إذا شبكنا عند ال O الثانية حق الاستر Nicotinic acid. يصبح الدواء Etofibrate

قالو كون ال B3 موجود مع الايتوفبريت أصبح الدواء يعالج كل أنواع hyperlipidema صحيح انه يشغل كلوسترول ويشغل TRG لكن ال main الاساسي له يشتغل TRG و ال minor حقه يشتغل على كلوسترول.

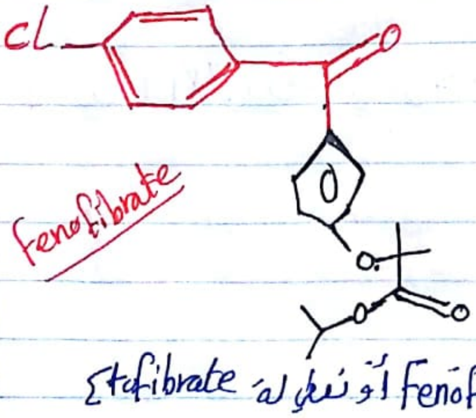


Etofibrate

* في الامتحان يقولك حول الكلوروفبريت الى ايتوفبريت؟ ضيف B3 وضيف $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$

* الدواء الثالث اسمه Fenofibrate قاموشالو الدواء وعملوله C=O وحلقة بنزين وفيها كلور اي انه لما أضافو الكلور زاد lipophilic و Duration عالي.

* الفينو اعلى duration من الايتو لان الفينو فيه كلور يستخدم حبة واحدة باليوم تخصصه يشتغل على TRG وشوية كلوسترول.



Fenofibrate

اذا الشخص عنده TRG عالي وكلوسترول شوية نعطي له Fenofibrate أو نعطي له Etofibrate

فية معانا دواء اسمه Gemfibrozil قاموا اضافوله 2 كربونات لما أضافوله كربونتين اصبح الدواء يعالج فقط TRG من غير كلوسترول.

مهم جداً جداً

في الامتحان يجي السؤال حول تحويلات.
✻ حول كلورو الى ايتو الى جيمو

أول عائلة ادوية فيها ايثر واستر في نفس المركب.

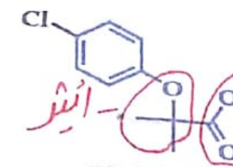
[ii] Fibrates

M.O.A:

[1] ↑ VLDL catabolism [VLDL] → ↓ *plasma triglycerides*. [main effect].

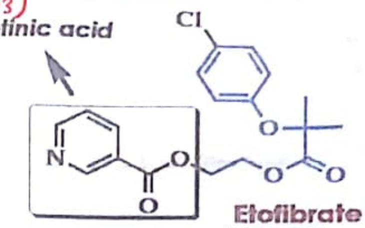
2- Cholesterol biosynthesis by ↓ incorporation of Acetyl CoA

Lead compound



Clofibrate

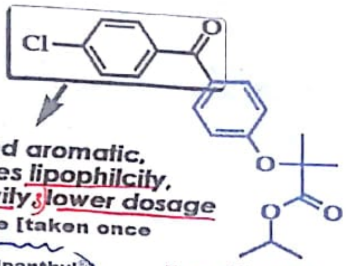
(B3)
nicotinic acid



Etofibrate
[Lipo-Merz®]

used for all types of hyperlipidemia

يشتغل على TG وشوية كلوسترول

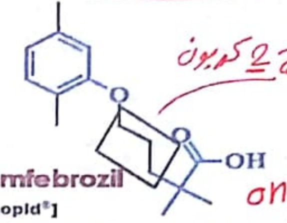


second aromatic,
1) enhances lipophilcity,
2) higher activity, lower dosage
dosage [taken once

اسمة التجاري ليبنثيل [Lipanthyl®]

Fenofbrate

اكل



أضافوله 2 كربون

Gemfebrozil
[Lopid®]

lowers VLDL and LDL, but not cholesterol
increases HDL

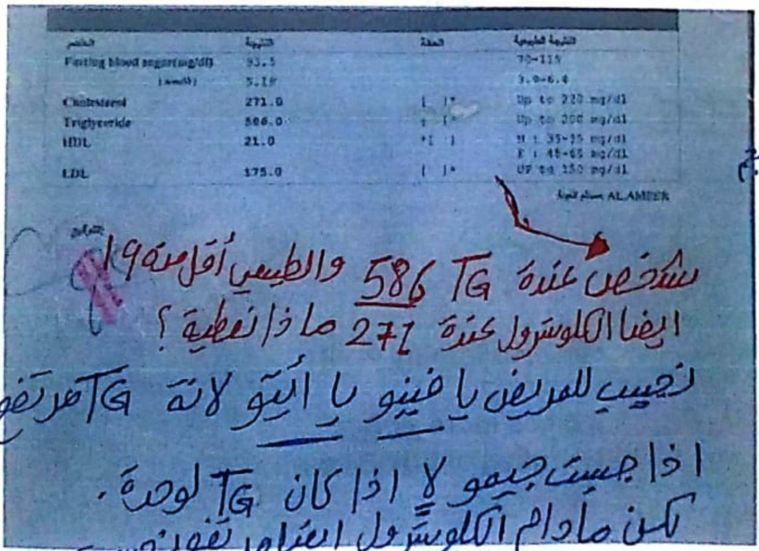
only TG

① اذا الشخص عندة TG عالي وشوية كلوسترول نعطي يا Etofibrate أو Phenofibrate

② اذا الشخص عندة TG صافي من دون كلوسترول نعطي لة Gemfebrozil

✻ المشكلة ~~أنة في كل أدوية ال TG أو ادوية ال statins في الأخير بنلاحظ أن المريض~~ يعاني من ارتفاع انزيمات الكبد وايضا يعمل myopathy ألم في العضلات. يعمل ضعف في العضلات
لذلك ينصح بعمل فحص كل ٣ أشهر لحاجتين :- ① فحص نسبة الكلوسترول

② فحص انزيمات الكبد اذا انزيمات الكبد مرتفعة جداً" نقص الجرعة اذا الشخص يستخدم البو 40 حولة على 20 ملجم اذا صوة البو 20 حولة الى 10 ملجم



العنصر	النتيجة	الحالة	النتيجة الطبيعية
Fasting blood sugar(mg/dl)	93.5		70-115
(mmol/l)	5.19		3.9-6.4
Cholesterol	271.0	[ ]*	Up to 220 mg/dl
Triglyceride	586.0	[ ]*	Up to 200 mg/dl
HDL	21.0	*[ ]	M : 35-55 mg/dl F : 45-65 mg/dl
LDL	175.0	[ ]*	UP to 150 mg/dl

AL AMEER

شخص عندة TG 586 والطبيعي أقل من 19
ايضا الكلوسترول عندة 271 ماذا نعطية ؟
نجيب للمريض يا فينو يا ايتو لانة TG مرتفع كثير.
اذا جبت جيمو لا اذا كان TG لوحة.
لكن مادام الكلوسترول ايضا مرتفع نجيب
يا ايتو يا فينو

الروڤي في مصر أسمة
Feno فينو

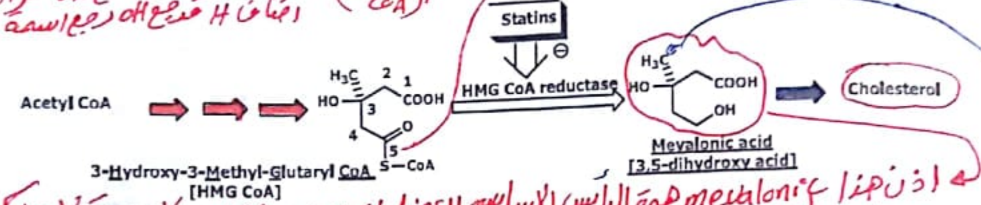
* Statins يعتبر من أقوى الأدوية competitive antagonist مهما كان الكلوسترول عالي راح ينقصه ينقصه
والله هذا الدواء يرفع راسك اذا ابوك الكلوسترول عنده عالي ويمشي عليه ملاطه راح ينقص . لكن بشرط يمتنع عن اكل الدهون . ممنوع أكل البيض لانه صفار البيض يحتوي على كلوسترول عالي .
السمك روعة للأشخاص الذين عندهم الكلوسترول عالي .

III] Statins [HMG CoA Reductase Inhibitors]

تكوين الكلوسترول بواسطة تفاعلات بواسطة mevalonic acid بواسطة دور تكريس

M.O.A:

أنزيم (HMG CoA) يقوم بكسر هنا حتجيج OH كسر الاستر يحمل اختزال mevalonic acid
اضافة H حتجيج OH رجع اسمه



اذن هذا mevalonic acid هو الرأس الاساسي للـ statins لذلك اذا اتت شركات الأدوية لا بد يكون معاها هذا الرأس بدل مايجي ال HMG يمسك الطبيعي يجي يمسك الدواء ووقفه

* لو قمنا شلنا ما H_2O واخذنا OH من هنة و H من هنة راح يبقى معانا ح كون لنا الكتون
الاستر لما يصير مقفل يسمى لكتون قد يجي مقفل وقد يجي مفتوح اذا جاء مقفل يبس prodrug

pravastatin اضافوله OH ليش اضافوله OH ؟
اضافة الـ OH جلعت حاجة حلوة في الدواء، ساتقلك لكم الاستاتين ترفع انزيمات الكلي polar وتعمل الم في العضلات لانه الدواء يدخل الى هناك، الان لما اضفت الـ OH اولا زادت البولرية وبالتالي منعت وصول الدواء الى العضلات / ثانيا وجود الـ OH يسهل من عملية الايض في الكبد وبالتالي يقلل الحمل على الكبد سجلة تحدرجات يامندوب
ثانيا لما زادت الـ polar منع وصول الدواء الى الدماغ .

prodrug عبارة عن طلعوه من Fungi من فطر اسبيروجليس هذا الدواء يتعب الكبد لانه prodrug وبالتالي ماحد يستخدمه حاليا

قامت شركات الأدوية اضافت CH3 قصاصيل الى lovastatin فطلع لنا دواء اسمه simvastatin

أكثر دواء يتداخل مع الادوية الاخرى السمفستاتين بصورة دواء معروف وايضا prodrug = يرفع انزيمات الكبد متعب على الكبد .

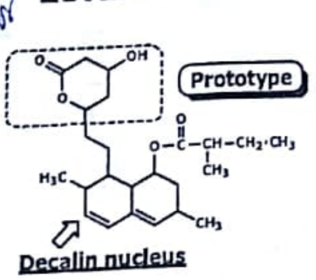
1st Generation

lipophilic

Hydrophilic

Lovastatin

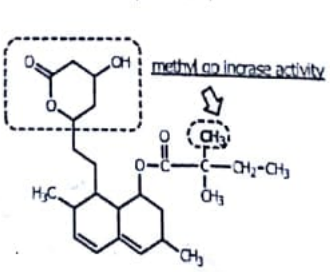
الكتون



Natural **drug isolated from Asperigillus fungi**

Simvastatin [Zocor®]

half l.f 2

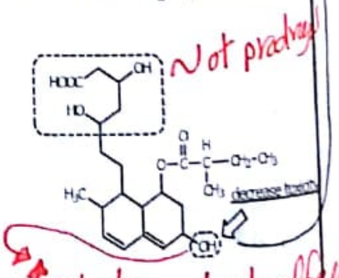


- ***Semi-synthetic*** **drug.**
- ***Prodrug*.**

3 times more *potent* Homolog of Lovastatin

Pravastatin [Lipostat®]

Not prodrug



↑ polarity → ↓ side effects

- Semi-synthetic drug.
- NOT a prodrug.

OH: ↑ hydrophilicity & ↓ CNS toxicity

N.B. on SAR:

- *3,5-dihydroxy acid* moiety is **ESSENTIAL**.
- **Hexahydronaphthalene** → ↑ lipophilicity & ↑ binding to enzyme.

Simvastatin
→ prodrug ② semi-synthetic 3) lipophilic
→ 4) HMG CoA reductase inhibitors 5) half life 2h
→ 6) metabolism by 3A4 cytochrom 7) do not give with fibrate
→ 8) high interaction with other drugs. 9) less duration

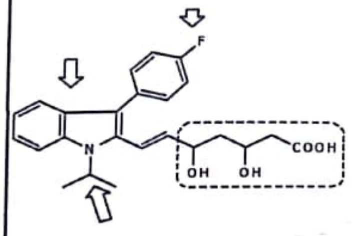
الاتروفستاتين فيه 3 حلقات بنزين يعني lipophilicity عالي و long duration ← second generation
ومادام long duration راح يتعب الكبد، ايهم افضل يتعب الكبد ويتقص كلوسترول قليل او يتعب الكبد ويتقص كلوسترول كثير
يتعب الكبد ويتقص كلوسترول كثير افضل، اذا كان يتعب الكبد نقص جرعته ايوه 8 تقصه الى 40 وايوه 40 الى 20 وايوه 20 الى 10

هذا الدواء صنع في المعمل اما الادوية الاخرى صنعت من الفطر مسكنا الرأس وكملنا الباقي حلقات لان الرأس
الحلقات مهمة وانما المهم الرأس هذا ال mevalonic acid بينما الحلقات مهمة من اجل lipophility و duration لكن اذا شركات
الادوية نقصت حلقة عادي نقصت فلور او كلور عادي لكن اذا شالت الرأس ضاع الدواء.

Side effects: **Liver dysfunction** & Myopathy [muscle weakness

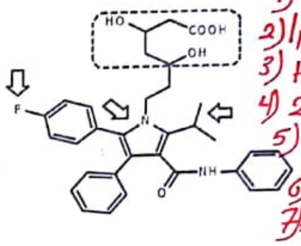
2nd Generation

Fluvastatin [Lescol XL®]



قارن بينه وبين السمفستاتين في الامتحان مهم جدا

Atorvastatin [Lipitor®]



1) Not prodrug
2) lipophilic high
3) HMG CoA inhibitors
4) 2and generation
5) synthetic
6)= half life 14h
7)= metabolism by 3A4
8) high duration

Synthetic, with heterocycle + F + Isopropyl gp; they are not prodrugs
High lipophilicity ; with high CNS side effects

كرستور . Rosuvastatin

* فيه معانا احلى واقوى دواء السمنة
هذا الدواء high polar. يستطيع ان يدخل الى extra hepatic يعمل diffusion بقوة
ومادام هو polar وصوله الى العضلات اقل وكذلك الى داخل الكبد اقل وبالتالي أقل اعراض جانبية
ابحثوا عن التركيب جيدا

(مهم جدا) 1) Not prodrugs 2) high polar (Hydrophilic)
~~3) Half life~~ 20h ~~4) metabolism by 2C19~~ 5) 3nd generation. 6) less side effects

* ملاحظة/ أدوية ال statins يفضل ان يعطى في الليل لماذا؟
اولاً لان الكلوسترول يصنع اكثر حاجة في الليل وبالتالي يكون اشتغل تمام
ثانيا من اجل تقليل من الاعراض الجانبية حق الدواء اذا كان يعمل اعراض معاد يقوم الشخص في الصباح الا وقد الاعراض اختفت.

The selectivity associated with less hydrophobic statins is a result of the way they access cells. The less hydrophobic statins do not diffuse easily through cell membranes and require transport proteins to reach effective levels within cells

Liver cells possess a transport protein which can carry statins across the cell membrane, whereas muscle cells do not

11/12/20

* **Fibrates should not be combined with HMG-CoA reductase inhibitors because of the increased risk of myopathy.**

(statins) Fibrate

الحل ← ابحث عن الذي هو اكثر ارتفاع اذا كان الكلوسترول أكثر ارتفاع
اصرف ال statins، وانصح المريض يعمل رجيم ويتجنب أكل الدهون saturated
بل يستخدم الزيوت unsaturated
بينما اذا كان الترايجلسرايد أضعاف مضاعفة على الكلوسترول اصرف fibrate
أما الاثنين مع بعض لا

اذا كان الكلوسترول طبيعي و TG آمرتفع و VLDL طبيعي وال LDL ناقص ما ناعطي للمريض من دواء ولا نجيب له أي دواء

نعمل للمريض فقط lifestyle المادة لما تكونو تشوفو لد TG مشوفو من الذي ينقله هنا الناقل VLDL طبيعي

وبالتالي لا يحتاج الى دواء.

② اذا كان الكلوسترول عالي و LDL ناقص هنا نعمل ال lifestyle اما دام والناقل طبيعي ناقص ما دخلنا اذن في الكلوسترول لتتصحح المريض يقلل اكل الدهون

لكن اذا كان الكلوسترول عالي و LDL عالي هنا ضروري يأخذ المريض statins

Types of Hyperlipidemia:

Types	I	IIa	IIb	III	IV	V (obese)
Lipids						
Cholesterol	طبيعي N	↑	↑	N, ↑	N	N, ↑
Triglycerides	عالي ↑	N	↑	N, ↑	↑	↑
Lipo-proteins						
Chylomicrons	↑ عالي	N	N	N	N	↑
VLDL	N طبيعي	N	↑	N	↑	↑
LDL	↓ ناقص	↑	↑	↑	N	↓
HDL	↓ ناقص	N	N	N	N	↓

س/ من هم الناس الذين يكون عندهم الكلوسترول عالي وال LDL ناقص؟
الناس ال obese السمان سبحان الله.

* اذا كان الكلوسترول عالي أحلى ادوية اتروفستاتين وروزفستاتين ♡ ♡

يمنع الستاتين مع ادوية الضغط والسكر يعني التسواد واحد.

يمنع استخدام HMG في حالة
1) الحوامل
2) heart failare
3) liver dysfunction

Treatment of Hyperlipidemia:

Type	I	IIa Ischemic heart disease	IIb (Common)	III (vascular disease)	IV Heart disease, pregnant, estrogen therapy	V (obese)
Drug of choice	Diet	Bile a' seques. statins nicotinic a' Diet	Statins nicotinic a' Gemfibrozil Diet	Gemfibrozil statine Diet	Nicotinic a' Diet	Nicotinic a' Gemfibrozil Diet

Probenecid in small

أصيل عبدالجبار ريشان

Haemostatics

* النزيف بشكل عام يحدث اثناء الحوادث، أكثر شيئ يحدث في النساء بسبب الدورة الشهرية

* Haemostatic ← حاجات تحافظ على حياتنا.

* عندك في الدم عاملين اساسيين يوقفو النزيف :-

- أول حاجة ال Platelet الصفائح الدموية أول ماتتجمع تغلق في مكان الجرح.
- ثانيا الفبرين fibrin عبارة عن الياف في الجرح أول حاجة يبدأ الفبرين يقفل بعد ذلك تجي الصفائح.
- الفبرين هوة الحجر بينما الصفائح هية الاسمنت.
- ال plasminogene يتحول الى plasmin.

* اذا زاد الفبرين و الصفائح عند الشخص يحصل له جلطة clot بينما اذا قلو يحدث نزيف لذلك هم في توازن.

- البلازمين plasmin لما يكون عالي يروح يكسر ال Fibrin وبالتالي يحصل نزيف.

* اي حاجة gen تكون inactive

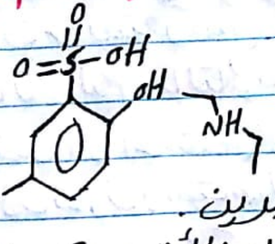
* فية دوائيين مشهورين معانا :-

① Ethamsylate

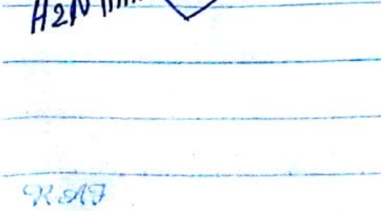
② Tranexamic acid

* هذولا يعملو توقيف لل plasminogen activator المسؤل عن تحويل ال plasmin ولما اوقف ال plasmin ماديكسر الفبرين و بالتالي يتجمع و وقف النزيف.

* ايهما افضل كيميائيا هل ethamsylate او Tranexamic acid ؟ وايهم أعلى duration وفعالية ؟



اثمسلايت فيهو 6 acceptor، doner وكذلك ك وبالتالي البولرتي polarity حقة أعلى وبقائه في الدم أعلى، ويشتغل حاجتين يشغل صفائح ويشغل فبرين.
يمنع تكوين plasmin ويجمع الفبرين وبنفس الوقت ايضا يجمع الصفائح الدموية يعني انه يجيب لك الحجرة والاسمنت.



بينما Tranexamic acid يجمع الفبرين فقط وايضا long duration.

في بعض الاحيان قد نصرفهم مع بعض اذا النزيف حاد

* لا يصرفو لشخص طبيعي قد يعملو له جلطة.

مضادات التجلط/التخثر

Anti-coagulants ← الان بتشكلم عن حاجة عكس

النزيف عكس الجلطة.

النزيف هوة دم ، والجلطة هي دم ،

- في الجلطة أكسر الفيبرين يعني أزود من البلازمين من أجل يكسر الفيبرين.
- في النزيف اوقف البلازمين من اجل ~~ينـ~~ يزداد لي الفيبرين من اجل يوقف النزيف.

* معانا دواء اسمه streptokinase يعمل fibrinolytic يعمل تكسير او تحليل للفبرين يعني كأنه زودت من البلازمين.

* هذا الدواء مأخوذة من بكتيريا الحقنة حقة تكلف 40 ألف ريال.
يروح يمسك البلازمين يعمل له تنشيط وبالتالي يعمل للفيبرين تكسير) ذوب الجلطة.

- هذا الدواء يحقن خلال 24 ساعة من الاصابة :-

يصرف في حالة :-

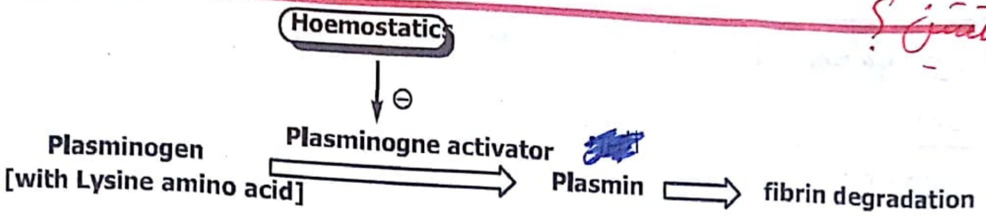
1) Acute pulmonary embolism الناس الذي تكونت عندهم جلطة داخل الرائة
2) الشخص الذي عنده acute stem MI
3) في حالة DUT → Deep vein Thrombosis

عندنا النسوان لما يحملين تبقى لمدة 9 شهور وما تتحرك كثير لما تكون الحركة قليلة عليها الجنين ضاغط على حقها الاوردة من تحت ، وأكثر شي يصابين فيها النساء التي عادها بكر تجيب اول مرة ولد، عندنا الامهات يخافين على بناتهن كثير كما انتبهي تتحركي بيضر بوش عسين ، وبالتالي تظلي جالسة فوق السرير يحصل لدم انه ما يتحركش كثير وبالتالي تجي لها جلطة، تبدأ اول حاجة تورم الرجل ويحدث احتقان في الدم وبالتالي تسمى DVT . في هذه الحالة اذا شفت أمك أو أختك على طول اسعفها الى المستشفى لانه اذا تحركت الجلطة من الرجل الى الدماغ قد تموووت وكثير من الحالات تموت بسبب هذا الشي والناس مش عارفين.

* لذلك الاستربتوكينيز يذوب الجلطة خلال 24 ساعة.

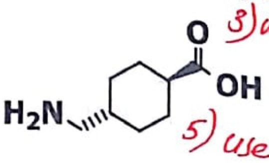
Haemostatics [Blood clotting agents]

مهم جداً في الامتحان قارن بينهم الاثنين ؟

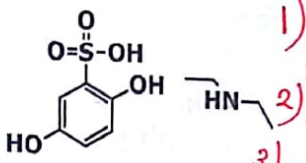


✱ Hemostatics are lysine analogues that inhibit plasminogen activator → no fibrin degradation

Tranexamic acid
1) high duration
2) more side effect
3) work only in fibrin not platelets
4) work on blood
5) use in bleeding menorrhea



Ethamsylate [Dicynon®]



1) high polar
more acceptor and donor
2) less side effect because polar
3) platelets and fibrin
4) less duration
5) use in bleeding and menorrhea
6) Palsminogne + Plateleb

Uses :

M.O.A : enhance platelet aggregation

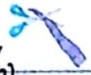
.Stop bleeding [excessive menstrual bleeding , menorrhea];

Anti-Coagulants

fibrinolytics drugs (Thrombolytic drugs)

➢ **Information :-**

- Degrades fibrin clots.
- Converts plasminogen to plasmin→ Plasmin is a serine protease which split fibrin products and dissolves clots.

Streptokinase (Kabikinase®)	
Mechanism of action	- Streptokinase forms a complex with plasminogen → Converts plasminogen to plasmin. - Plasmin breaks down clot by  cut fibrin network.
Uses	1) Acute pulmonary embolism, 2) Deep vein thrombosis and 3) Acute MI

DVT

في حالة الشخص عندة أحد هؤلاء نبدأ نعطي له streptokinase من اجل ننقذ حياتة بعد ذلك تعطي له هيبارين داخل المستشفى بعد ذلك وارفارين بعدها بلافكس واسبرين.

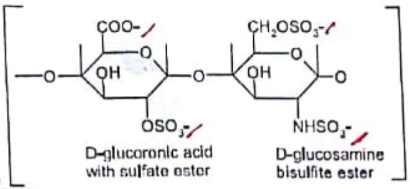
التدرج في المعالجة

الهيبارين ← اي شخص يستخدمه لازم يعمل فحص السيولة INR الطبيعي من 1,8 الى 2,5
لانه اذا زاد الهيبارين حتزداد سيولة الدم حيحصل لك تزيف، يكون المريض من قلة الى تزيف،
هل اذا زودت الهيبارين هل بيذوب الجلطة مرة واحدة ؟
لا وانما بيذوب الذي يقدر عليه وبنفس الوقت بيعمل لك سيولة لدم الطبيعي فيحصل نزيف.

Anti-Coagulants

* الهيبارين سكر

[i] Heparin [injectable anti-coagulants]


COO⁻
CH₂OSO₃⁻
OH
OH
O
OSO₃⁻
NHSO₃⁻
D-glucoronic acid with sulfate ester
D-glucosamine bisulfite ester
n

لا يعطى oral لانه يتكسر في المعدة.
اذا حقنته عضل بيروح يتفل على العضلة يخليها حمرا ويعمل hematoma وانما فقط يصرف IV او sub

- **Not used orally [highly ionic + it's sugar] & not taken I.M. [make hematoma].**
- **Only used I.V. or S.C. [rapid onset drug].**

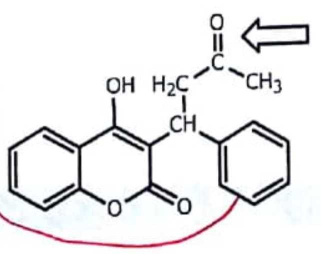
> **➢Inhibit functions of activated clotting factors.**
> **➢Inhibit prothrombin activation & inactivate thrombin.**

يتداخل مع الاسبرين

[a] 4-Hydroxy coumarins

{1mg, 3mg, 5mg}

Warfarin [Marevan®]



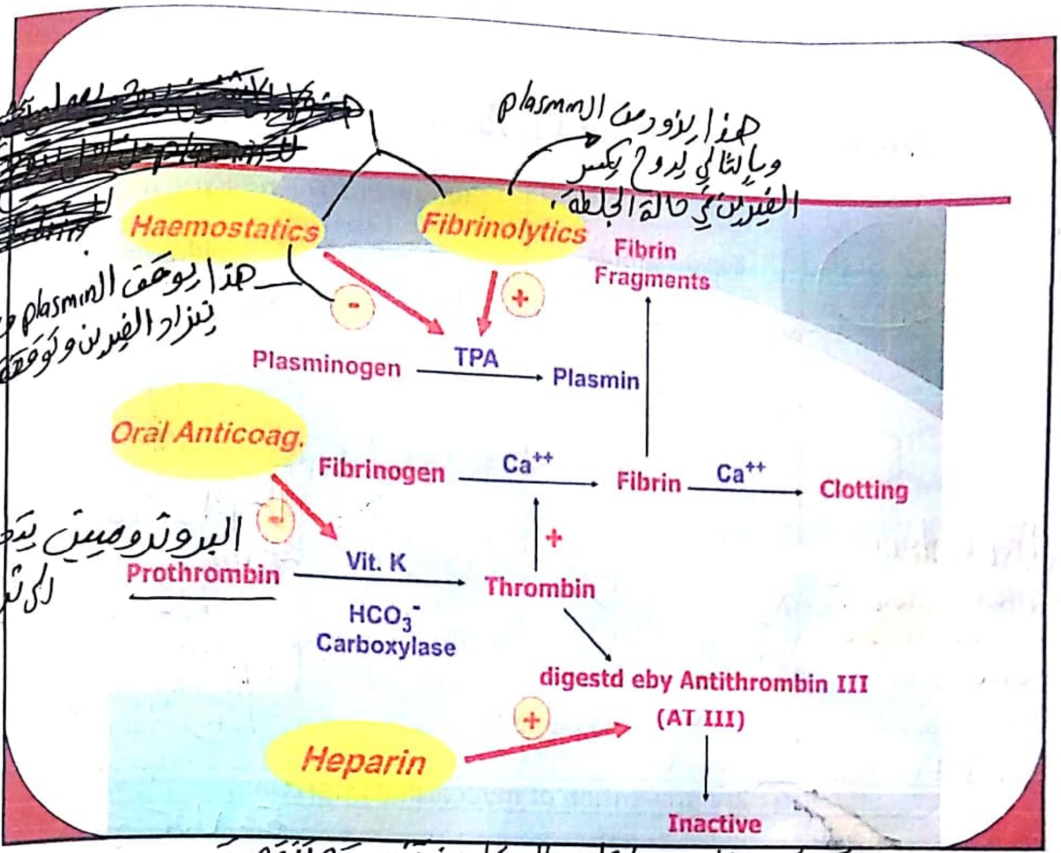
هذه الحلقة ليس لها اي قيمة وانما فقط تزود lipophicity.

SAR: 4-Hydorxy coumarin is essential +

Substitution on C_3 [not essential but ↑ lipid solubility → ↑ bioavailability]

* أخبث دواء في التداخلات الدوائية هو الورفارين يتداخل مع السلفوناميد مع الاريثرومايسين والكلوروثرومايسين مع الاسبرين يعمل تداخلات فضيعة.
اذا صرفت أسبرين مع ورفارين تابع فحص INR يوميا بعض الاوقات تلاحظ الاشخاص يرعفو دم وكذلك دم في البراز بسبب الورفارين.

لأنه
هل
لا

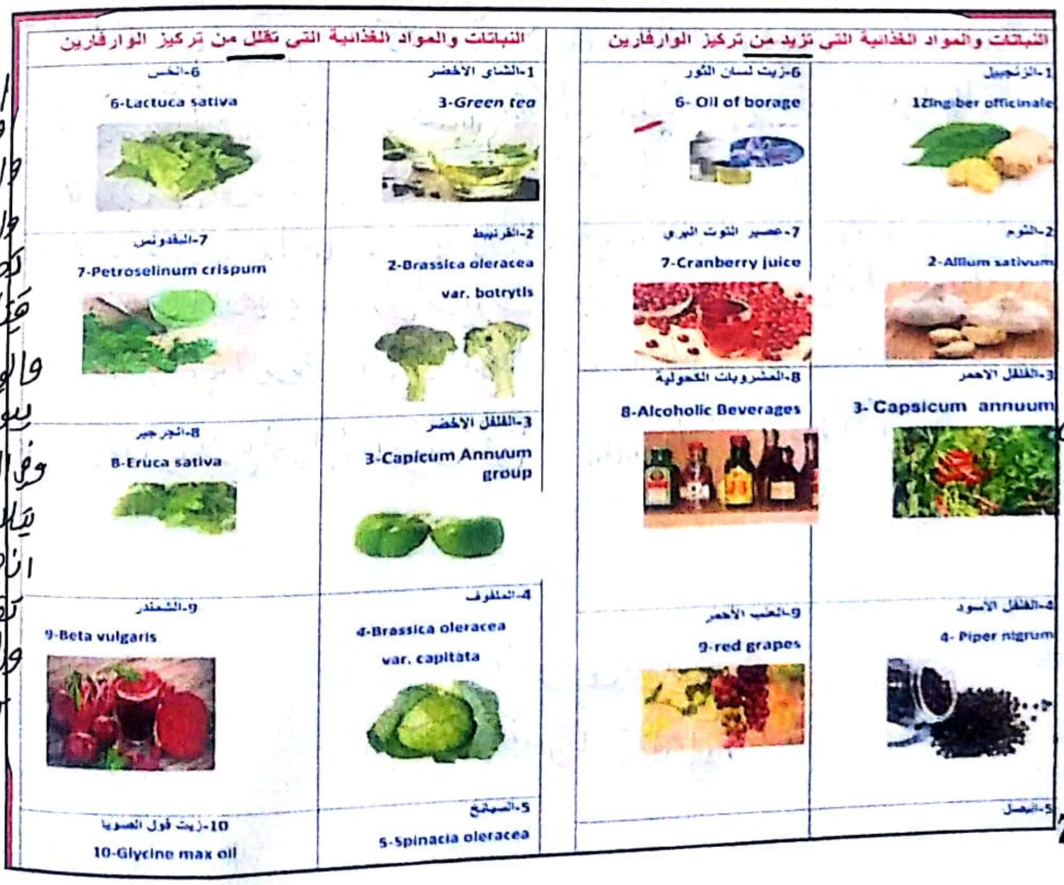

Haemostatics
Fibrinolytics
Fibrin Fragments
-
+
Plasminogen
TPA
Plasmin
Oral Anticoag.
Fibrinogen
Ca++
Fibrin
Ca++
Clotting
-
+
Vit. K
Prothrombin
Thrombin
HCO3- Carboxylase
digestd eby Antithrombin III
(AT III)
+
Heparin
Inactive

هذا يزود من ال plasmin وبالتالي يروح يكسر الفيبرين في حالة الجلطة،

هذا يوقف ال plasmin وبالتالي يزداد الفيبرين وتوقف النزيف

البروثرومبين يتحول الى ثرومبين

هذا بحث يوضح الأكلات التي تتداخل مع الورفارين تزوده وتنقصه.
أي شخص يستخدم الورفارين نصور له هذه الورقة ونقول له ممنوع عليك هذه الأكلات.



النباتات والمواد الغذائية التي تزيد من تركيز الوارفارين		النباتات والمواد الغذائية التي تقلل من تركيز الوارفارين	
1-الزنجبيل 1Zingiber officinale	6-زيت لسان الثور 6- Oil of borage	1-الشاي الأخضر 3-Green tea	6-الخس 6-Lactuca sativa
2-الثوم 2-Allium sativum	7-عصير التوت البري 7-Cranberry juice	2-القرنبيط 2-Brassica oleracea var. botrytis	7-البقدونس 7-Petroselinum crispum
3-الفلفل الاحمر 3- Capsicum annuum	8-المشروبات الكحولية 8-Alcoholic Beverages	3-الفلفل الأخضر 3-Capicum Annuum group	8-الجرجير 8-Eruca sativa
4-الفلفل الأسود 4- Piper nigrum	9-العنب الأحمر 9-red grapes	4-الملفوف 4-Brassica oleracea var. capitata	9-الشمندر 9-Beta vulgaris
5-البصل		5-السبانخ 5-Spinacia oleracea	10-زيت فول الصويا 10-Glycine max oil

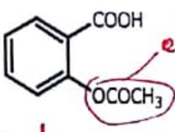
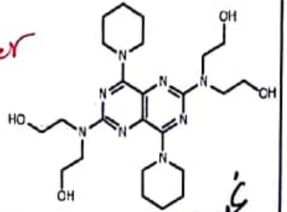
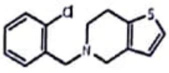
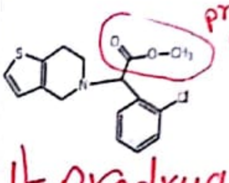
الخس والبقدونس والجرجير والفلفل الاخضر تحتوي على فيتامين K والورفارين يوقف فيتامين K وفي النهاية يلاحظ ان تأثير الدواء تقل والجلطه تزيد.

الزنجبيل والثوم والفلفل الاحمر تزيد من تركيز الورفارين وبالتالي يزيد النزيف.

"مهمه جداً "جداً

المقارنة مهمة في الاختبار بين البلافكس والأسبرين تكتبوها زي ما كتبتها نسخ لصق

Platelet Aggregation Inhibitors [PAIs]

Aspirin	Dipyridamole	Tetrahydro Thieno-Pyridine derivatives	
		Ticlopidine [Ticlid ®]	Clopidogrel [Plavix®]
 ester 1) prodrug 2) MOA = inhibit COX1 irreversible covalently (الآلية) 3) one ring 4) less duration compared by (مقارنة بـ) clopidogrel 5) can take with omeprazol 6) 75, 100, 81mg	 غير موجود	 غير موجود	 prodrug ester 1) prodrug 2) inhibit of ADP in Py2 receptor in platelets 3) 3ring 4) high lipophilicity Long duration Than Aspirin 5) Not give with omeprazol 6) 75mg, 325mg
Uses : 2ry prevention of myocardial infarction.			

لماذا يمنع إعطاء البلافكس مع اللوماك omeprazol ؟

Drug Drug interactions

لأنه يحصل تداخل دوائي
لأنه يشكل الأوميبرازول نفس شكل البلافكس وأيضاً الأنزيم الذي يحول الشق
للبلافكس هو نفس الأنزيم الذي يحول الشق لل الأوميبرازول فالأنزيم يحصل
حيه لخبطة بدل ما يقوم يحول البلافكس من inactive الى active يقوم الأنزيم
يمسك الأوميبرازول ويترك البلافكس. معاد يشتغل على البلافكس
يعني حبة ابو ٥ ريال من اللوماك تضيع عليك حبة ابو ... الف ريال من البلافكس

وبالتالي ترجع تحول المريض على pantoprazol أو أي دواء آخر من pump غير دواء الأوميبرازول.

• بالتوفيق للجميع.
• ولا تنسونا من الدعاء.